

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

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

*Tafasitamab (MINJUVI®)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

**Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem follikulärem  
Lymphom*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.01.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	16
4.2 Methodik .....	27
4.2.1 Fragestellung .....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	31
4.2.3.2 Bibliografische Recherche .....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss .....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	41
4.2.5.2.3 Analysepopulationen .....	53
4.2.5.3 Metaanalysen .....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche .....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses .....	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	91

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1	Gesamtüberleben – RCT .....	94
4.3.1.3.2	Progressionsfreies Überleben – RCT .....	106
4.3.1.3.3	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie – RCT.....	113
4.3.1.3.4	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT.....	119
4.3.1.3.5	Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und -Items) – RCT .....	123
4.3.1.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) – RCT.....	132
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT.....	139
4.3.1.3.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	144
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT.....	163
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	166
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	166
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	166
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	166
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	167
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	167
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	170
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	171
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	172
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	173
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	174
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	174
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	174
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	175
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	176
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	176
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	177
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	177
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	177
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	179
4.4.2.1	Teilpopulation A .....	180
4.4.2.2	Teilpopulation B .....	184
4.4.2.3	Gesamtschau der Ergebnisse zum Zusatznutzen der Teilpopulation A und Teilpopulation B .....	187
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	189
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	189
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	189
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	189

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	190
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	190
4.6	Referenzliste.....	191
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche .....</b>		<b>196</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>200</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....</b>		<b>202</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>204</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>216</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>244</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation A.....	18
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation B.....	21
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30
Tabelle 4-4: Charakteristika der Studienpopulation.....	39
Tabelle 4-5 Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte .....	43
Tabelle 4-6 Zusammenfassung der Analysepopulationen .....	55
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS Teilpopulation A) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND).....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika - vorherige Therapien, FAS Teilpopulation A) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND) .....	75
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS Teilpopulation B) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND).....	76
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika - vorherige Therapien, FAS Teilpopulation B) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND) .....	79
Tabelle 4-18: Zum Einschluss in die Studie als Kriterium geltende Laborwerte .....	83
Tabelle 4-19: Dosisanpassungen für Lenalidomid.....	85
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – RCT .....	97
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND) .....	102
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts PFS – RCT .....	106
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND) .....	110
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie – RCT .....	113
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	115
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND) .....	117
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT .....	119
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	121
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)) – RCT .....	123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Fatigue)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	125

Tabelle 4-40 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND).....	125
Tabelle 4-41 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Schmerzen)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	126
Tabelle 4-42 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Dyspnoe)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	127
Tabelle 4-43 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Schlaflosigkeit)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	127
Tabelle 4-44 Ergebnisse für den Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Appetitverlust)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND).....	128
Tabelle 4-45 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Obstipation)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	128
Tabelle 4-46 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Diarrhö)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	129
Tabelle 4-47 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND).....	130
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)) – RCT .....	132
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND).....	134
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Körperliche Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	134
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Rollenfunktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND).....	135
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Emotionale Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND).....	136
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Kognitive Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	136

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Soziale Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	137
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT .....	139
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lymphom Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND) .....	141
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-G Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND).....	141
Tabelle 4-60: Ergebnisse FACT-Lymphom Studienergebnisindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND).....	142
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	144
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A .....	147
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation A .....	148
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation A .....	151
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation A .....	151
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT - Teilpopulation A.....	153
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B .....	155
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation B.....	155
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation B .....	158
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation B.....	159
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT - Teilpopulation B.....	161
Tabelle 4 -73 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	164
Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	165

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	167
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	168
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	169
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	169
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	172
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	173
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	173
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	173
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	176
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation A.....	180
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation B.....	184
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	189
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie inMIND .....	218
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	245

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	101
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	102
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND).....	104
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	104
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND).....	110
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND).....	112
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	112
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND) .....	116
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND).....	118
Abbildung 4-11: Liniendiagramm der mittleren Skalenwerte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND) .....	122
Abbildung 4-12: Liniendiagramm des Mittelwerts für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND) .....	138
Abbildung 4-13: Liniendiagramm des Mittelwerts für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-Lymphom Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND) .....	143
Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie inMIND .....	243

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
CD	engl. cluster of differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	engl. complete response
CRS	engl. cytokine release syndrom, Zytokinfreisetzungssyndrom
CSR	engl. clinical study report
CT	Computertomografie
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
CytoF	engl. cytometry by time of flight
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	engl. diffuse large B-cell lymphoma, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	engl. deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DoR	engl. duration of response, Dauer des Ansprechens
eCRF	engl. electronic case report form
ECOG	engl. Follicular Lymphoma International Prognostic Index
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	engl. European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EOT	engl. end of treatment
EQ-5D	engl. European Quality of Life-Five Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-Lym	engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma
FAS	engl. full analysis set, vollständiges Analyse Set
FDG	Fluordesoxyglukose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	engl. Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Franz. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
Ggf.	Gegebenenfalls
HBV	Hepatitis B Virus
HBsAg	engl. hepatitis B surface antigen, Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICF	engl. informed consent form, Einverständniserklärung
ICH	engl. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDMC	engl. independent data monitoring committee
IMP	engl. investigational medicinal product
invPFS	Progressionsfreies Überleben erhoben durch den Prüfarzt

IRC	engl. independent review committee, unabhängiges zentrales Komitee
ircPFS	Progressionsfreies Überleben erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee
IRR	engl. infusion related reaction, infusionsbedingte Reaktionen
IRT	engl. interactive response technology
ITT	engl. intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
Lym-S	Lymphom-Subskala
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	engl. minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	engl. multigated acquisition, mehrstufige Erfassung
MZL	Marginalzonenlymphom
N	Anzahl
n.b.	nicht berechenbar
NCCN	engl. National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NE	engl. not evaluable
NKCC	engl. natural killer cell count
OR	Odds Ratio
ORR	engl. overall response rate, Rate des Gesamtansprechens
OS	engl. overall survival, Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PET-CR	engl. complete response assessed with positron emission tomography, vollständiges Ansprechen, ermittelt durch Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	engl. progression free survival, progressionsfreies Überleben
POD24	engl. progression of disease within 24 months, Progress innerhalb der ersten 24 Monate
PR	engl. partial response, partielles Ansprechen
PRO	engl. patient reported outcomes, patientenberichtete Ergebnisse
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Körperliches Wohlbefinden
R <sup>2</sup>	Rituximab und Lenalidomid
r/r	rezidiert/refraktär
RR	engl. risk ratio, Risikoverhältnis
RCT	engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RNA	engl. ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
SAS	engl. Safety Analysis Set, Sicherheitsanalyse-Set
SD	engl. standard deviation, Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPM	engl. second primary malignancy
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUSARs	engl. suspected unexpected serious adverse reaction
SWB	soziales/familiäres Wohlbefinden
TEAE	engl. Treatment-emergent adverse event, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
TOI	engl. Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	engl. time to next treatment, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie
UE	Unerwünschtes Ereignis

UESI	UEs von besonderem Interesse
ULN	engl. upper limit of normal, obere Grenze der Norm
USPI	engl. United States prescribing information
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VHP	engl Voluntary Harmonisation Procedure
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Tafasitamab (MINJUVI®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (R<sup>2</sup>) zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) (Grad 1 - 3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie indiziert. (1).

Im vorliegenden Modul 4 soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafasitamab + R<sup>2</sup> anhand patientenrelevanter Endpunkte bestimmt werden.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden getrennt für die Teilpopulation A und Teilpopulation B dargestellt:

- Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie
- Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

##### **Datenquellen**

Mittels den in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die Studie inMIND als die einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Tafasitamab in Kombination mit R<sup>2</sup> wird diese Studie entsprechend herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase-III, sie ist somit der Evidenzstufe 1b zuzuordnen. In der Studie wurde das zu bewertende Arzneimittel Tafasitamab + R<sup>2</sup> zur Behandlung des r/r follikulärem Lymphoms nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> untersucht.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-3 (Abschnitt 4.2.2) zusammengefasst und begründet.

**Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie inMIND basiert auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCT (Anhang 4-E). Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis (Hinweis) über den Zusatznutzen von Tafasitamab.

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tafasitamab werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Mortalität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Lugano Kriterien
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT) erhoben durch den Prüfarzt
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
  - Gesundheitszustand: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)
  - FACT-Lym
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2).

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen der Teilpopulation A

Die Teilpopulation A umfasst die erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation A

<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 147) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 153) <sup>a</sup>	<b>Behandlungseffekt<sup>b</sup></b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>		<b>p-Wert</b>	
<b>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</b>			
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
Gesamt			Zusatznutzen nicht belegt
5 (3,4) n.b. [26,81; n.b.]	7 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,705 [0,224; 2,224] 0,549	
Sensitivitätsanalyse: Zensurierung von Tod durch andere Ursachen (als Krankheitsprogression oder UE)			
4 (2,7) n.b. [n.b.; n.b.]	7 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,573 [0,168; 1,958]	
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Erhoben durch ein IRC			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
30 (20,4) n.b. [19,22; n.b.]	53 (34,6) 20,73 [14,98; n.b.]	HR: 0,441 [0,279; 0,699] 0,0004	
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT)</b>			
25 (17,0) n.b. [26,81; n.b.]	45 (29,4) 28,81 [20,73; n.b.]	HR: 0,515 [0,315; 0,844] 0,0073	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
147 (100,0)	152 (99,3)	OR: n.b. [n.b.; n.b.] RR: 1,0 [0,99; 1,02] 0,3340	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			

Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 147) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153) <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]			
47 (32,0)	41 (26,8)	OR: 1,2 [0,75; 2,05] RR: 1,2 [0,82; 1,65] 0,3980	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nicht-schwere Schwere UE</b>			
145 (98,6)	150 (98,0)	OR: 1,6 [0,25; 10,03] RR: 1,0 [0,98; 1,04] 0,6382	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwere UE</b>			
102 (69,4)	95 (62,1)	OR: 1,4 [0,86; 2,26] RR: 1,1 [0,95; 1,32] 0,1792	Zusatznutzen nicht belegt
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>			
23 (15,6)	14 (9,2)	OR: 1,8 [0,90; 3,71] RR: 1,7 [0,91; 3,22] 0,0895	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf das FAS und auf das SAS der Teilpopulation A.</p> <p>b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt. OR und RR wurden anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Der p-Wert wurde mit dem stratifizierten Log-rank-Test berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In Tabelle 4-1 sind die Studienergebnisse, Behandlungseffekte und das Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie inMIND für die Teilpopulation A dargestellt.

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 5 Patienten (3,4 %) unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> und 7 Patienten (4,6 %) unter Placebo + R<sup>2</sup> verstorben sind. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt weder im Verumarm (95 %-KI = [26,81; n.b.]) noch im Kontrollarm (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) erreicht. Das entsprechende HR lag bei 0,705 (95 %-KI = [0,224; 2,224]; p-Wert = 0,549). Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup> für das Gesamtüberleben vor. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse, bei der Todesfälle ohne Zusammenhang mit Progression oder UE zensiert wurden, bestätigt.

Somit ist für Teilpopulation A im Gesamtüberleben ein **Zusatznutzen** von Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> **nicht belegt**.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Bei 30 Patienten (20,4 %) wurde unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> ein durch das IRC bewertetes Ereignis festgestellt. Das mediane PFS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (95 %-KI = [19,22; n.b.]). Unter Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 53 Patienten (34,6 %) eine Krankheitsprogression oder der Tod gemeldet mit einem medianen PFS von 20,73 Monaten (95 %-KI = [14,98; n.b.]). Das HR lag bei 0,441 (95 %-KI = [0,279; 0,699]; p-Wert = 0,0004). Das durch das IRC bewertete PFS wurde unter Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> statistisch signifikant verlängert.

Auch die durch das IRC bewerteten Daten zum Tumoransprechen stützen diese Ergebnisse im PFS. Für das Gesamtansprechen betrug das OR 2,4 (95 %-KI = [1,30; 4,50]) und das RR lag bei 1,2 (95 %-KI = [1,05; 1,30]) bei einem p-Wert von 0,005. Die mediane Dauer des durch das IRC bewerteten Ansprechens wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht. Das HR für die Dauer des Ansprechens lag bei 0,443 (95 %-KI = [0,258; 0,762]; p-Wert = 0,0025). Sämtliche Ergebnisse zum Tumoransprechen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Diese Ergebnisse werden durch die Erhebung durch den jeweiligen Prüfarzt bestätigt (siehe Anhang 4-G). Die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> verlängert das PFS der Patienten mit r/r folliculärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie erheblich. Die Vorteile im PFS werden durch die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zur Dauer des Ansprechens bestätigt.

Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte zeigen sich für beide Operationalisierungen des PFS. Insgesamt liegt für die Teilpopulation A für das PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> vor.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie*

Unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> wurde bei 25 Patienten (17,0 %) der Beginn einer neuen Therapie oder der Tod dokumentiert. Die mediane TTNT wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI = [26,81; n.b.]). Im Vergleichsarm wurde ein entsprechendes Ereignis bei 45 Patienten (29,4 %) bei einer medianen TTNT von 28,81 Monaten (95 %-KI = [20,73; n.b.]) festgestellt. Das HR lag bei 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]; p-Wert = 0,0073). Die Studienergebnisse zeigen für Tafasitamab + R<sup>2</sup> eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

Insgesamt liegt in der Teilpopulation A für die TTNT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> vor.

### *PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand*

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>. Anhand beider Endpunkte konnte eine über den

Studienverlauf unverändert geringe Symptomlast gezeigt werden. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

### Sicherheit

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Für die Sicherheit zeigen sich vergleichbare Ereigniszahlen zwischen Verum- und Kontrollarm. Unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> traten bei 147 Patienten (100,0 %) UE auf, und unter Placebo bei 152 Patienten (99,3 %). SUE wurden bei 47 Patienten (32,0 %) im Verumarm und bei 41 Patienten (26,8 %) im Kontrollarm gemeldet. Auch hinsichtlich der schweren UE war die Anzahl an Patienten mit Ereignis ähnlich (Tabelle 4-1). Auf Ebene der SOC liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR: 0,5; 95 %-KI = [0,31; 0,90]; RR: 0,6; 95 %-KI = [0,40; 0,93]; p-Wert = 0,0184) vor. Es ergeben sich in einigen PT statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile für den Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die Kategorie Sicherheit für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> in der Teilpopulation A **nicht belegt**.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen der Teilpopulation B

In der Teilpopulation B wurde die entsprechende Patientenpopulation nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie betrachtet.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation B

Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122) <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]			
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			

<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 126) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 122) <sup>a</sup>	<b>Behandlungseffekt<sup>b</sup></b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b> <b>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</b>		<b>p-Wert</b>	
<b>Gesamt</b>			
10 (7,9) n.b. [27,93; n.b.]	16 (13,1) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,508 [0,224; 1,154] 0,0992	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Sensitivitätsanalyse: Zensurierung von Tod durch andere Ursachen (als Krankheitsprogression oder UE)			
7 (5,6) n.b. [n.b.; n.b.]	16 (13,1) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,347 [0,136; 0,890]	
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Erhoben durch ein IRC			
29 (23,0) n.b. [18,27; n.b.]	58 (47,5) 14,52 [9,92; 16,62]	HR: 0,354 [0,220; 0,570] <0,0001	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT)</b>			
22 (17,5) n.b. [n.b.; n.b.]	44 (36,1) n.b. [13,96; n.b.]	HR: 0,390 [0,232; 0,659] 0,0003	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
125 (98,4)	118 (99,2)	OR: 0,5 [0,05; 5,37] RR: 1,0 [0,96; 1,02] 0,5533	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
55 (43,3)	48 (40,3)	OR: 1,2 [0,70; 1,94] RR: 1,1 [0,81; 1,47] 0,5679	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nicht-schwere Schwere UE</b>			
123 (96,9)	114 (95,8)	OR: 1,3 [0,33; 4,82] RR: 1,0 [0,96; 1,06] 0,7310	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwere UE</b>			
95 (74,8)	96 (80,7)	OR: 0,8 [0,41; 1,40] RR: 0,9 [0,82; 1,08] 0,3785	Zusatznutzen nicht belegt
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>			

Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122) <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]			
22 (17,3)	20 (16,8)	OR: 1,1 [0,56; 2,11] RR: 1,1 [0,62; 1,85] 0,8120	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation B. Das SAS umfasste 127 Patienten im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm und 119 Patienten im Placebo + R<sup>2</sup>-Arm.</p> <p>b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt. OR und RR wurden anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Der p-Wert wurde mit dem stratifizierten Log-rank-Test berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In Tabelle 4-2 sind die Studienergebnisse, Behandlungseffekte und das Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie inMIND für Patienten mit mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie (Teilpopulation B) dargestellt.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben in der Teilpopulation B zeigt sich, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 10 Patienten (7,9 %) unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> und 16 Patienten (13,1 %) unter Placebo + R<sup>2</sup> verstorben sind. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt weder im Verumarm (95 %-KI = [27,93; n.b.]) noch im Kontrollarm (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) erreicht. Das HR lag bei 0,508 (95 %-KI = [0,224; 1,154]; p-Wert = 0,0992). In der Sensitivitätsanalyse, bei der insgesamt drei Todesfälle ohne Zusammenhang mit Progression oder UE zensiert wurden, zeigte sich ein noch deutlicherer Effekt mit einem HR von 0,347 (95 %-KI = [0,136; 0,890]).

Damit ergibt sich für die Teilpopulation B im Gesamtüberleben insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup>.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Es wurde bei 29 Patienten (23,0 %) unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> ein durch das IRC bewertetes Ereignis festgestellt. Das mediane PFS ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht worden (95 %-KI = [18,27; n.b.]). Unter Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 58 Patienten (47,5 %) eine Krankheitsprogression oder der Tod gemeldet mit einem medianen PFS von 14,52 Monaten (95 %-KI = [9,92; 16,62]). Das HR lag bei 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]; p-Wert < 0,0001). Es zeigte für das durch das IRC erhobene PFS, dass dieses statistisch signifikant verlängert wurde unter Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

Auch die durch das IRC bewerteten Daten zum Tumoransprechen stützen diese Ergebnisse im PFS. Für das Gesamtansprechen betrug das OR 2,1 (95 %-KI = [1,10; 3,88]) und das RR lag bei 1,2 (95 %-KI = [1,02; 1,34]) bei einem p-Wert von 0,0236. Die durch das IRC bewertete mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> bis zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht. Das HR hierfür lag bei 0,487 (95 %-KI = [0,272; 0,872]; p-Wert = 0,0136).

Diese Ergebnisse werden durch die Erhebung durch den jeweiligen Prüfarzt bestätigt (siehe Anhang 4-G). Die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> verlängert das PFS der Patienten mit r/r folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erheblich. Diese erheblichen Vorteile im PFS werden durch die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zur Dauer des Ansprechens bestätigt.

Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte zeigen sich für beide Operationalisierungen des PFS. Insgesamt liegt für die Teilpopulation B für das PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> vor.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie*

In der Teilpopulation B wurde unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> bei 22 Patienten (17,5 %) eine neue Therapie oder der Tod dokumentiert. Die mediane TTNT wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Im Vergleichsarm wurde ein entsprechendes Ereignis bei 44 Patienten (36,1 %) festgestellt. Die mediane TTNT wurde auch hier nicht erreicht zum Zeitpunkt des Datenschnitts (95 %-KI = [13,96; n.b.]). Das HR lag bei 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]; p-Wert = 0,0003). Die Studienergebnisse zeigen für Tafasitamab + R<sup>2</sup> eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>. Insgesamt liegt in der Teilpopulation B für die TTNT ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Tafasitamab + R<sup>2</sup>** vor.

#### *PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand*

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>. Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf unverändert geringe Symptomlast gezeigt werden. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

Auch in der Teilpopulation B zeigen sich in der Sicherheit vergleichbare Ereigniszahlen zwischen dem Verum- und Kontrollarm. Unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> traten bei 125 Patienten (98,4 %) UE auf, unter Placebo bei 118 Patienten (99,2 %). SUE wurden bei 55 Patienten (43,3 %) im Verumarm und bei 48 Patienten (40,3 %) im Kontrollarm gemeldet. Auch hinsichtlich der schweren UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE war die Anzahl an Patienten mit Ereignis ähnlich (Tabelle 4-2). Auf Ebene der SOC liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (OR: 1,8; 95 %-KI = [1,08; 2,99]; RR: 1,4; 95 %-KI = [1,04; 1,79]; p-Wert = 0,0251) vor. Hinsichtlich der PT ergeben sich sowohl statistisch signifikante Vor- als auch Nachteile für den Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die Kategorie Sicherheit für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> in der Teilpopulation B **nicht belegt**.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Teilpopulation A und Teilpopulation B

Es zeigen sich für beide Teilpopulationen deutliche Behandlungsvorteile in patientenrelevanten Endpunkten. Diese demonstrieren die Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Tafasitamab + R<sup>2</sup>:

- In beiden Teilpopulationen wird eine herausragende, statistisch signifikante Verbesserung des PFS deutlich. Dabei erlitten in Teilpopulation A im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm deutlich weniger Patienten eine Krankheitsprogression (oder Tod) als im Placebo + R<sup>2</sup>-Arm, mit einem HR von 0,441 (95 %-KI = [0,279; 0,699]). In Teilpopulation B wurde bei etwa 50 % weniger Patienten im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm eine Krankheitsprogression (oder Tod) festgestellt als im Placebo + R<sup>2</sup>-Arm, bei einem HR von 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]). Der deutliche Vorteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> zeigte sich konsistent auch in den relevanten prognostisch schlechteren Subgruppen, wie bei anti-CD20-Antikörper-refraktärer und/oder frühprogredienter (POD24) Erkrankungssituationen.
- Dieser Behandlungsvorteil setzt sich für die TTNT fort. Der Anteil an Patienten mit einer neuen Therapie nach Tafasitamab + R<sup>2</sup> war gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> deutlich geringer, mit einem HR von 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]) für Teilpopulation A. In Teilpopulation B war der Anteil der Patienten mit nachfolgender Therapie nach Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> nur etwa halb so groß, was ein HR von 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]) ergab. Auch diese Vorteile hinsichtlich der TTNT zeigen sich für Hochrisikopatienten in vergleichbarem Ausmaß (2).

- Darüber hinaus bleibt der allgemeine Gesundheitszustand bei geringer Symptomlast erhalten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unter der Therapie mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> ebenfalls unverändert und mit Placebo + R<sup>2</sup> vergleichbar.
- Zusätzlich zeigt Tafasitamab + R<sup>2</sup> eine gute Verträglichkeit. Die Häufigkeit und der Schweregrad der UE waren in beiden Teilpopulationen vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Ebene der SOC und PT konnten nur vereinzelte Behandlungsunterschiede festgestellt werden, welche überwiegend milder Ausprägung waren. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergänzung von Tafasitamab zur aktuellen Therapie mit Rituximab und Lenalidomid, trotz eindrucksvoller Steigerung der Effektivität, keine klinisch relevante Auswirkung auf das Sicherheitsprofil hat.

Darüber hinaus zeigt sich bei Zensierung von Todesereignissen, welche weder mit einer Krankheitsprogression noch mit unerwünschten Ereignissen assoziiert waren, bereits zum aktuellen Datenschnitt ein signifikanter Vorteil für die Teilpopulation B hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Aufgrund dieser eindeutigen Daten aus der RCT inMIND ist Tafasitamab + R<sup>2</sup> bereits vor Zulassung in Leitlinien zur Behandlung von follikulären Lymphomen aufgenommen und empfohlen worden (3, 4). Dies verdeutlicht zudem den bestehenden hohen therapeutischen Bedarf, welcher durch diese neue Therapie gedeckt wird.

Insgesamt ergibt sich anhand der deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung des PFS und der TTNT bei bekanntem und vergleichbarem Sicherheitsprofil somit sowohl für die Teilpopulation A als auch für die Teilpopulation B ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Fragestellung

Tafasitamab (MINJUVI®) wird angewendet in Kombination mit R<sup>2</sup> zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie (1).

Im vorliegenden Modul 4 soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tafasitamab + R<sup>2</sup> anhand patientenrelevanter Endpunkte bestimmt werden.

## Patientenpopulation

Im vorliegenden Modul 4 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte getrennt für die Teilpopulation A und Teilpopulation B dargestellt:

- Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie
- Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Die Ergebnisse der Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf dem FAS der Teilpopulation A bzw. Teilpopulation B. Für die Sicherheit wurde das SAS der beiden Teilpopulationen herangezogen.

## Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Tafasitamab + R<sup>2</sup>. Tafasitamab wird laut Produktinformation mit einer Dosierung von 12 mg/kg Körpergewicht pro Gabe angewendet. Die Dosierung beträgt für Lenalidomid 20 mg täglich und für Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> pro Gabe. Die Intervention wurde in der zulassungsrelevanten Studie inMIND gemäß der Fachinformationen umgesetzt.

## Vergleichstherapie

Es handelt sich bei Tafasitamab (MINJUVI®) um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Es wird auf die Darstellung einer zVT im hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung verzichtet (5, 6).

## Endpunkte

Zur Bestimmung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte dargestellt.

### *Mortalität*

- Gesamtüberleben

### *Morbidität*

- Progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30)

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

### **Sicherheit**

- Unerwünschte Ereignisse

### **Studientypen**

Die Nutzenbewertung vom zu bewertenden Arzneimittel erfolgt auf Basis der zulassungsrelevanten, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie inMIND. In dieser Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> untersucht.

## **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

*Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab. Dosierungen gemäß jeweiliger Fachinformationen.	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, tierexperimentelle Studien, in-vitro-Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial)

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den*

*oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 11.12.2025 für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Für jede Datenbank wurde ein eigenes Suchprofil erstellt und angewendet (siehe Anhang 4-A). Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte am 05.01.2026. Gemäß Dossiervorlage wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/>) nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die für die Studienregistersuche verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-B abgebildet.

Zusätzlich wurde eine Studiensuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Register Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind im Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss**

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Tafasitamab, Handelsname MINJUVI<sup>®</sup> sowie der unter Anhang 4-B zur Registersuche aufgeführten Synonyme wurde am 05.01.2026 durchgeführt. Gemäß der Dossievorlage wurde nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig (z.B. im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Studienregistersuche) identifiziert wurden.

Das Ergebnis der Suche auf der Internetseite des G-BA ist im Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

### **Bibliografische Literaturrecherche**

In einem ersten Schritt wurden Duplikate innerhalb der Suchtreffer der bibliografischen Literaturrecherche entfernt. Anschließend prüften zwei unabhängige Personen anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien die Relevanz der Suchtreffer in zwei Schritten. Zunächst wurden die Titel und Abstracts hinsichtlich der Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet überprüft. Eindeutig nicht-relevante Suchtreffer wurden ausgeschlossen. Die übrigen Suchtreffer wurden im Volltext gesichtet und bewertet. Diskrepanzen wurden in beiden Schritten in der Diskussion aufgelöst. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Suchtreffer ist in Anhang 4-C dokumentiert.

### **Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken**

Die Suchtreffer der Studienregistersuche wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Personen gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen wurden in der Diskussion aufgelöst. Die Liste der ausgeschlossenen Studienregistereinträge ist in Anhang 4-D dokumentiert.

### **Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Suchtreffer der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden von zwei unabhängigen Personen gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen wurden in der Diskussion aufgelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

– sonstige Aspekte

### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

*Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird auf Grundlage der Angaben aus den Studiendokumenten (Studienbericht, Studienprotokoll, statistischer Analyseplan) bewertet. Zur Bewertung werden die vom G-BA beschriebenen Methoden verwendet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dargestellt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> beziehungsweise STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie inMIND wurde in Übereinstimmung mit den methodischen Anforderungen des G-BA, Abschnitt 4.3.1.2 und den entsprechenden Anhängen dargestellt. Da es sich bei der Studie inMIND um eine randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) handelt, erfolgt dies nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials) in Anhang 4-E. Für die Darstellung des Studiendesigns und der angewandten Methodik wurden sämtliche relevanten Dokumente als Informationsquellen berücksichtigt, einschließlich des Studienprotokolls, des Studienberichts sowie des statistischen Analyseplans (7-9).

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

*Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Ableitung des Zusatznutzens von Tafasitamab in der Indikation des rezidivierten oder refraktären (r/r) follikulären Lymphoms erfolgt anhand der nachfolgend dargestellten patientenrelevanten Endpunkte. Grundlage der Endpunktdarstellung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) inMIND (INCMOR 0208-301) in der die Behandlung von Patienten mit r/r follikulärem Lymphom mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu einer Behandlung aus Placebo + R<sup>2</sup> evaluiert wurde (8, 9).

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Baseline-Charakteristika werden für das FAS dargestellt. Zusätzlich werden die Baseline-Charakteristika getrennt für die beiden Patientenpopulationen FAS Teilpopulation A (nach einer Linie einer systemischen Therapie) und FAS Teilpopulation B (nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie) aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Diese Unterteilung

entspricht den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet (10).

Tabelle 4-4: Charakteristika der Studienpopulation

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
<b>Demographische Charakteristika</b>		
Alter (Jahre)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	n (%)
Geografische Region	Europa Nord Amerika Rest der Welt	n (%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	n (%)
Ethnischer Hintergrund	Weiß Schwarz/Afroamerikanisch Asiatisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner Nicht bewertet Sonstige	n (%)
Ethnizität	Hispanisch oder Latino nicht Hispanisch oder Latino Nicht berichtet Unbekannt	n (%)
Körpergewicht (kg)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
ECOG-Score	0 1 2	n (%)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)	-	MW (SD) Median (Min; Max)
FL-Grad bei Studieneinschluss	Grad 1 Grad 2 Grad 3a	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
	Fehlend	
Ann-Arbor-Stadium bei Studieneinschluss	Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV	n (%)
ZNS-Beteiligung bei Studieneinschluss	Ja Nein	n (%)
Knochenmarksbeteiligung	Ja Nein Unbekannt Fehlend	n (%)
Rezidiv/Refraktärität bezüglich der vorherigen Therapie	Rezidiert Refraktär Indeterminiert	n (%)
Konkordanz zwischen lokaler und zentraler Pathologie	Probe wurde von der Zentralpathologie untersucht Probe mit unzureichender Qualität für eine Zuordnung FL-Diagnose durch die Zentralpathologie bestätigt	n (%)
FLIPI-Score bei Studieneinschluss	Niedrig Intermediär Hoch Fehlend	n (%)
Erfüllte GELF-Kriterien bei Studieneinschluss	Mindestens ein GELF- Kriterium erfüllt GELF-Kriterium nicht erfüllt Fehlend	n (%)
Auftreten von B-Symptomatik bei Studieneinschluss	Ja Nein Fehlend	n (%)
<b>Vorherige Krebstherapien</b>		
Anzahl vorheriger systemischer Therapien pro Patient	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Anzahl vorheriger systemischer Therapien	1 2 3 4 > 4	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Zeitspanne zwischen dem Endpunkt des vorherigen Behandlungsregime und Datum der Randomisierung	0 bis ≤ 2 Jahre > 2 bis ≤ 5 Jahre > 5 bis ≤ 10 Jahre > 10 Jahre	n (%)
Anzahl vorheriger anti-CD20-haltiger Therapielinien pro Patient	-	MW (SD) Median (Min; Max)
Anzahl vorheriger anti-CD20-haltiger Therapielinien	1 2 3 4 > 4	n (%)
Patienten mit Rituximab-Refraktärität	Refraktär Rezidiert Indeterminiert Nicht anwendbar	n (%)
Patienten mit vorheriger Bestrahlungstherapie	-	n (%)
Patienten mit vorheriger autologer Stammzelltransplantation	-	n (%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Detaillierte Angaben zu den aufgeführten Patientencharakteristika sind 4.3.1.2.1 zu entnehmen (8).

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tafasitamab werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die in der Studie inMIND erhobenen Endpunkte und Operationalisierungen entsprechen standardmäßig angewendeten Erhebungen im Anwendungsgebiet der Onkologie und des folliculären Lymphoms. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargelegten Endpunkte (Tabelle 4-5) werden nachfolgend benannt und bezüglich ihrer Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben.

Der Nutzen eines Arzneimittels wird gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte bestimmt. Zu diesen werden eine positive Auswirkung auf den Gesundheitszustand, die Verlängerung des Überlebens der Patienten, eine Steigerung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität, die Reduktion der Krankheitsdauer und die bestehende Arzneimittelsicherheit und -Verträglichkeit gezählt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5 Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	inMIND
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben (OS)	Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache	X2
<b>Morbidität</b>	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Lugano Kriterien (11)	Zeitraum ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch den Prüfarzt	X1
		Zeitraum ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (ICR)	X2
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT) erhoben durch den Prüfarzt	Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Start einer neuen systemischen Therapie zur Behandlung des folliculären Lymphoms oder dem Tod (jeglicher Ursache)	XE
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	X2
	Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)	X2
<b>Gesundheits-bezogene Lebensqualität</b>	EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)		X2
	FACT-Lym		X2
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse		X2

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	inMIND
X1: Primärer Endpunkt; X2: Sekundärer Endpunkt; XE: Explorativer Endpunkt Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (7-9)			

Die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, TTNT und unerwünschte Ereignisse werden getrennt für die beiden Teilpopulationen dargestellt. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und EORTC -QLQ-C30) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) werden zusammenfassend gezeigt.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### *Operationalisierung und Validität*

Das Gesamtüberleben ist in der Studie inMIND definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache und basiert damit auf objektiv messbaren Kriterien (9). Das Überleben der Patienten wird kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf bis zum Tod der Patienten erhoben. Wurde bis zum zuletzt durchgeführten Datenschnitt am 23.02.2024 kein Ereignis festgestellt, wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten bekannten Datums, zu dem er lebte, zensiert.

Die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben basiert ausschließlich auf objektiv messbaren Kriterien. Jeder Todesfall, unabhängig von der Ursache, wird als Ereignis erfasst. Somit unterliegt der Endpunkt Gesamtüberleben keiner subjektiven Interpretation, weshalb die Aussagekraft und Validität dieses Endpunkts zweifelsfrei gegeben sind.

#### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für die Patienten (12-14). Jedoch ist das folliculäre Lymphom mit einer 10-Jahre-Überlebensrate von 60 - 80 % und einem medianen Gesamtüberleben von 19 Jahren bei einem medianen Erkrankungsalter von 60 bis 65 Jahren weniger durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet als vielmehr durch einen langen Krankheitsverlauf. Besonders durch moderne Therapieoptionen und der Einführung von Rituximab konnte das Gesamtüberleben der Patienten maßgeblich verlängert werden (15). Dennoch kann die Erkrankung nach wie vor patientenindividuell sehr unterschiedlich verlaufen (13, 16-18). Patienten, die innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapie einen Progress erleben, haben beispielsweise ein höheres Risiko für eine kürzere Überlebensdauer (19), insbesondere im Falle einer Refraktärität gegenüber einer Therapie mit anti-CD20-Antikörpern. Auch bei langer Überlebensdauer resultiert eine hohe Belastung der Patienten aus dem charakteristischen, wiederholten Progress des folliculären Lymphoms und folglich der Einleitung neuer belastender Folgetherapien (siehe Betrachtung der Patientenrelevanz der Endpunkte zum progressionsfreien Überleben, sowie der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie) (16, 17, 20-23). Durch den stetigen Progress bzw. wiederholte Rezidive mit immer kürzer werdender Remissionsdauer wird die Zeit des progressionsfreien Überlebens der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als geeigneterer patientenrelevanter Endpunkt angesehen, um das Ausmaß des Zusatznutzens einer Therapie zu beurteilen, als das Gesamtüberleben (15), sofern sich das Gesamtüberleben gegenüber bestehenden Therapien nicht verschlechtert.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

#### *Operationalisierung und Validität*

Das PFS ist in der Studie inMIND definiert als die Zeitspanne beginnend am Tag der Randomisierung bis zum Tag des ersten beobachteten Progresses oder dem Tod jeglicher Ursache je nachdem, was zuerst eintritt. Das PFS wird kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf. Das PFS wird operationalisiert als:

- PFS erhoben durch den Prüfarzt (invPFS; dargestellt im Anhang 4-G)
- PFS erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (ircPFS).

Wurde während der Studienlaufzeit bis zum zuletzt durchgeführten Datenschnitt am 23.02.2024 kein Ereignis festgestellt, wurde der Patient zensiert. Wurde das Ereignis nach Versäumnis eines Bewertungstages festgestellt, wurde gemäß der Lugano-Klassifikation der Zeitpunkt der tatsächlichen Feststellung des Events verwendet. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte objektiv anhand des Klassifikationssystems nach Lugano (7-9, 11). Geeignete bildgebende Verfahren, wie PET oder PET-CT wurden genutzt, um einen Progress festzustellen. Sowohl der Endpunkt invPFS als auch icrPFS wurde anhand des FAS ausgewertet (8).

PFS stellt einen in onkologischen Erkrankungen etablierten und allgemein von Zulassungsbehörden sowie klinischen Experten anerkannten Endpunkt dar, welcher eine wichtige Rolle für die Therapieentscheidung in der Praxis spielt (24, 25). In der Studie inMIND wurde das PFS anhand eindeutiger, valider und im Studienprotokoll präspezifizierter Kriterien erfasst (7-9). Die Erhebung des Endpunkts PFS ist somit als valide anzusehen.

#### *Patientenrelevanz*

Die bereits beschriebene geringe Mortalität der Patienten erfordert bei der Durchführung von klinischen Studien eine sehr lange Beobachtungszeit der Patienten um ausreichend valide Daten zu erhalten und einen klinischen Effekt der Behandlung festzustellen. Entsprechend ist das Gesamtüberleben nicht als primärer Endpunkt geeignet, um die Effektivität einer Therapie beim folliculären Lymphom zu bestimmen. In der Leitlinie für die klinische Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs der EMA-Zulassungsbehörde wurde festgelegt, dass eine genaue Schätzung der Auswirkungen auf das Gesamtüberleben für die Zulassung möglicherweise nicht erforderlich ist, wenn es einen großen Effekt der Behandlung auf das PFS gibt, oder ein langes Überleben nach Krankheitsprogression zu erwarten ist. In diesem Fall wird das PFS als relevanter primärer Endpunkt anerkannt (24). Das verdeutlicht den Stellenwert des Endpunkts PFS im hier vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Erkrankung kann patientenindividuell sehr unterschiedlich verlaufen, jedoch durchlaufen die meisten Patienten aufgrund wiederholter Rezidive bzw. Progression im Laufe ihrer Erkrankung mehrere Therapielinien (siehe Modul 3) (13, 16-18). Da sich die Zeit des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit jeder Therapielinie verkürzt und die

Erkrankung durch wiederholte Rezidive bzw. Progresse gekennzeichnet ist, wird die Zeit des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom als geeigneter klinisch relevanter Endpunkt angesehen (15).

Aus dem wiederholten Rezidiv und der Krankheitsprogression bedingt sich eine signifikante emotionale Last für die Patienten (siehe Modul 3), welche die Lebensqualität, Schaffenskraft, Arbeitsfähigkeit und das körperliche, soziale und emotionale Wohlbefinden beeinträchtigt (20, 21). Daneben kann ein Progress je nach Position und Größe des Tumors auch direkt spürbar sein und zu Einschränkungen führen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 „Symptomatik“). Im Vergleich von Angst- und Depressionsumfragewerten von neu diagnostizierten Patienten und denen von Patienten, welche sich in einem aktiv rezidivierendem Krankheitsstatus befinden, ergeben sich für letztere eine gesteigerte Angst und Depression im Vergleich zu Patienten, die kürzlich diagnostiziert wurden. Anhand einer funktionellen Bewertung der Krebstherapie zeigte sich, dass sich durch den rezidivierten Krankheitsstaus der Patienten signifikant die Lebensqualität gegenüber neu diagnostizierten Patienten verschlechtert (20, 21). Die emotionale Last der Patienten entsteht durch die Angst vor dem Wiederauftreten der Krebserkrankung, durch die Begleiterscheinungen eines Progresses (21) sowie durch den frequenten Wechsel von nebenwirkungsbehafteten Behandlungsoptionen (siehe Betrachtung der Patientenrelevanz der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie). Diese empfundene Last der Patienten, welche die Lebensqualität beeinträchtigt, hebt die Bedeutung der Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Progress erneut hervor und verdeutlicht die hohe Relevanz des Endpunkts PFS in der Indikation des folliculären Lymphoms im Allgemeinen und für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom im Besonderen.

Die Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Progress ist damit ein wichtiger Parameter, um den Erfolg einer Therapie im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu beurteilen (15). Deshalb ist die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls maßgeblich und patientenrelevant. Durch die geringe Mortalität und der damit einhergehenden Limitationen bei der Datenerhebung, die eine sehr lange Beobachtungszeiten erfordern, ist das PFS dem Gesamtüberleben hinsichtlich der Relevanz für Patienten mit folliculärem Lymphom überlegen (15).

### ***Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie***

#### *Operationalisierung und Validität*

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (engl. time to next treatment, TTNT) ist in der Studie inMIND definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Start einer neuen systemischen Therapie zur Behandlung des folliculären Lymphoms oder dem Tod (jeglicher Ursache) der Patienten. Die Erhebung erfolgt kontinuierlich über den Studienverlauf. Die Erhebung ist unabhängig vom Anlass des nachfolgenden Therapiebeginns, welcher z.B. durch die Krankheitsprogression, Unverträglichkeit/Toxizität der aktuellen Behandlung oder Präferenz der Patienten begründet sein kann. Patienten bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 23.02.2024 kein Ereignis festgestellt wurde, wurden zum Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitts zensiert. Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt ausgewertet und auf Basis des FAS ausgewertet (7-9). Die TTNT lässt sich objektiv messen und unverzerrt darstellen. Es handelt sich daher um einen validen Endpunkt.

### *Patientenrelevanz*

Auch nach der ersten Therapielinie wird im Progress/ Rezidiv nur bei symptomatischen Patienten – bei Vorliegen mindestens eines GELF-Kriteriums – mit einer Therapie begonnen (3, 13, 22, 26). Ein Progress des follikulären Lymphoms korreliert, sobald symptomatisch, mit dem Einsatz einer nachfolgenden und zumeist nebenwirkungsbehafteten Therapie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1. und 3.2.2) (13, 16, 17). Daraus ergibt sich auch der beim follikulären Lymphom (vergleichsweise gegenüber anderen Malignitäten) höhere Stellenwert des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie für Behandler und Patienten. Wie schon bei der Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens dargelegt, führt die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Progression dazu, dass die Patienten länger in der aktuellen Therapielinie verbleiben und die Zeit bis zur nächsten notwendigen und nebenwirkungsbehafteten Therapie hinausgezögert werden kann. Entsprechend bleibt den Patienten eine längere Zeitperiode ohne die Notwendigkeit einer neuen, potenziell nebenwirkungsbehafteten Behandlung und der damit einhergehenden Einschränkungen der Lebensqualität sowie einer Verschlechterung der Prognose. Für die Patienten ist es also von hoher Relevanz die nächste notwendige Therapie so lange wie möglich hinauszuzögern. Die Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie gilt daher ebenso wie die Zeit des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit follikulärem Lymphom als entscheidender, patientenrelevanter Endpunkt, um den Erfolg einer Therapie zu beurteilen.

### ***Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS***

#### *Operationalisierung und Validität*

In der Studie inMIND wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter anderem anhand der etablierten visuellen Analogskala (VAS) des Erhebungsinstrumentes European Quality of Life-Five Dimensions (EQ-5D) zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4) (7-9). Bei der EQ-5D VAS handelt es sich um ein generisches, patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur subjektiven Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands. Die Skala reicht von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) (27). Der EQ-5D wird international als validiertes, generisches Messinstrument im onkologischen Kontext eingesetzt. Der G-BA und das IQWiG haben die EQ-5D VAS im Rahmen zahlreicher Nutzenbewertungen onkologischer Therapien, auch beim follikulären Lymphom, als geeignet und valide anerkannt (28). Sie wurde länderübergreifend sowie für verschiedene demografische und klinische Zielgruppen validiert (27). Für den EQ-5D liegen belastbare Referenzwerte in unterschiedlichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen vor, differenziert nach Geschlecht, Alter und Nationalität, was eine objektive und vergleichbare Auswertung der Ergebnisse ermöglicht, auch spezifisch für den deutschen Kontext (29, 30).

### *Patientenrelevanz*

Die EQ-5D VAS erfasst den Gesundheitszustand direkt aus Sicht der Patienten und spiegelt damit deren persönliche Einschätzung wider. Ihre Relevanz für die Patienten ist somit gegeben. Der G-BA und das IQWiG haben den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zudem bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen als patientenrelevanten

Endpunkt anerkannt, unter anderem in der Nutzenbewertung zu Mosunetuzumab bei Patienten mit FL (28).

### ***Gesundheitszustand mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)***

#### *Operationalisierung und Validität*

Die Symptomlast der Patienten wurde innerhalb der Studie inMIND mithilfe des standardisierten, patientenberichteten Messinstruments EORTC QLQ-C30 (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) untersucht. Der Endpunkt wurde wiederholt über den Verlauf der Studie zu Beginn jedes Zyklus innerhalb der Behandlungsphase, zum Ende der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase (Efficacy Follow-Up) erhoben. Der Datenschnitt erfolgte am 23.02.2024. Der EORTC QLQ-C30 wurde auf Basis des FAS ausgewertet und wird im vorliegenden Nutzendossier entsprechend dargestellt (7-9).

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen 30 Fragen umfassenden Fragebogen, der Multi-Element-Skalen und Ein-Punkt-Messungen beinhaltet. Er beinhaltet fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, zwei Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und sechs Fragen zu Einzelelementen (7-9). Gemäß einer früheren Nutzenbewertung in der Indikation des follikulären Lymphoms, sowie zahlreichen weiteren Verfahren im therapeutischen Gebiet der Onkologie werden vom EORTC QLQ-C30 die Symptomskalen und die Einzelelemente der Kategorie Morbidität zugeordnet (31). Die folgenden Symptomskalen und -Items werden im Abschnitt Morbidität dargestellt:

#### **Symptomskalen:**

- Fatigue (Element 10, 12 und 18)
- Schmerz (Element 9 und 19)
- Übelkeit und Erbrechen (Element 14 und 15)

#### **Items:**

- Obstipation (Element 16)
- Diarrhö (Element 17)
- Schlaflosigkeit (Element 11)
- Dyspnoe (Element 8)
- Appetitlosigkeit (Element 13)
- Finanzielle Schwierigkeiten (Element 28)

Die Patienten beurteilen ihr Symptomniveau anhand einer Likert-Skala mit vier Antwortmöglichkeiten: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (entspricht ein bis vier Punkten). Die Auswertung erfolgte gemäß der dritten Edition des Bewertungsbogens (engl. EORTC QLQ-C30 scoring manual) über eine Transformation der Durchschnittswerte der

Skalen und Items in Werte von 0 bis 100. Je höher die Wertung, desto höher wird die Symptomlast bewertet (7-9).

#### *Patientenrelevanz*

Anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wird im Rahmen der RCT inMIND die Symptomatik der Patienten unter Therapie mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> erfasst. Symptomatik ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant anzusehen (32). Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden vom GBA bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Kategorie Morbidität als patientenrelevant anerkannt (28).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)***

##### *Operationalisierung und Validität*

In der Studie inMIND wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zu definierten Zeitpunkten erhoben und im Vergleich zur Baseline dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6) (7-9).

Die Lebensqualität wird anhand von einer Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus und fünf Funktionsskalen erfasst: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und psychologische Funktion. Die Patienten beurteilen ihr Funktionsniveau anhand einer Likert-Skala mit vier Antwortmöglichkeiten: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (entspricht ein bis vier Punkten). Die Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand umfasst sieben Antwortmöglichkeiten von sehr schlecht (ein Punkt), bis ausgezeichnet (sieben Punkte). Die Erhebung und Auswertung der Funktionsskalen erfolgt analog der Beschreibung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (s.o.). Dabei steht ein höherer Skalenwert bei den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 jedoch für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

##### *Patientenrelevanz*

Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels insbesondere durch die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, durch Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen (14, 33). Da durch den Endpunkt EORTC QLQ-C30 die Gesundheits- und Lebensqualität der Patienten erhoben wurde, wird dieser als patientenrelevant eingestuft. Die Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurden vom G-BA bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen, darunter auch beim FL als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität akzeptiert (28).

## ***FACT-Lym***

### *Operationalisierung des FACT-Lym*

In der Studie inMIND wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zusätzlich anhand des Fragebogens FACT-Lym (engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma) (Version 4) erhoben. Der Endpunkt wurde wiederholt über den Verlauf der Studie zu Beginn jedes Zyklus innerhalb der Behandlungsphase, zum Ende der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase (Efficacy Follow-Up) erhoben.

Der FACT-Lym umfasst 42 Fragen und fünf Bewertungs-Skalen:

- Körperliches Wohlbefinden (PWB): sieben Unterpunkte, die auf einer null bis vier Punkte-Skala gemessen werden (Gesamtpunktzahl von 0-28 Punkten).
- Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB): sieben Unterpunkte, die auf einer null bis vier Punkte-Skala bemessen werden (Gesamtpunktzahl von 0-28).
- Emotionales Wohlbefinden (EWB): sechs Unterpunkte, die auf einer null bis vier Punkte-Skala gemessen werden (Gesamtpunktzahl von 0-24).
- Funktionelles Wohlbefinden (FWB): sieben Unterpunkte, die auf einer null bis vier Punkte-Skala gemessen werden (Gesamtpunktzahl reicht von 0-28)
- Lymphom-Subskala (Lym-S): 15 Unterpunkte (Gesamtpunktzahl von 0-60).

Die Bewertung wurde gemäß den offiziellen Richtlinien des FACT-Lym Scoring 2005 durchgeführt. Zur Berechnung der Gesamtpunktzahl sollen die Werte jeder Subskala aufsummiert werden. Die Summe der einzelnen Unterpunkte wurden mit der Anzahl der Unterpunkte der jeweiligen Skala multipliziert und anschließend durch die Anzahl der beantworteten Unterpunkte geteilt. Daraus ergibt sich die Punktzahl der Sub-Skala. Die Gesamtpunktzahl wurde wie folgt berechnet (7-9):

- FACT-Lymphom Studienergebnisindex (engl. trial outcome index, TOI): PWB-Punktzahl + FWB-Punktzahl + Lym-S-Punktzahl; Es ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 116 Punkten.
- FACT-G Gesamtpunktzahl: PWB-Punktzahl + SWB-Punktzahl + EWB-Punktzahl + FWB-Punktzahl; Es ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 108 Punkten.
- FACT-Lymphom Gesamtpunktzahl: PWB-Punktzahl + SWB-Punktzahl + EWB-Punktzahl + FWB-Punktzahl + Lym-S-Punktzahl; Es ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 168 Punkten.

Je höher die erreichte Punktzahl der Patienten, desto besser wurde die Lebensqualität eingeschätzt. Die deskriptiven Statistiken wurden sowohl für jede Sub-Skala, als auch für die drei Methoden zur Berechnung der Gesamtpunktzahl kalkuliert (7-9).

Die Veränderung zur Baseline, sowie die prozentuale Änderung bei jeder Erhebung wurde für beiden Behandlungsarmen analysiert (7-9).

#### *Patientenrelevanz*

Ähnlich den Ausführungen zur Patientenrelevanz und Validität des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand), wurde der Endpunkt FACT-Lym in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als validierter und patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des follikulären Lymphoms anerkannt (28). Da durch den Endpunkt FACT-Lym ebenfalls die Gesundheits- und Lebensqualität der Patienten erhoben wird, ist dieser gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant. Die Validität und Patientenrelevanz sind für den Endpunkt FACT-Lym daher gewährleistet und sollte auch in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant und valide eingestuft werden.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

#### *Unerwünschte Ereignisse*

##### *Operationalisierung und Validität*

Die Verträglichkeit und Sicherheit der Studienmedikation wurden innerhalb der Studie inMIND auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet. Die Einschätzung des Schweregrades der UEs basierte auf den CTCAE (engl. Common Technology Criteria for Adverse Events) der Version 5.0 des National Cancer Instituts (NCI). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde kontinuierlich über den Studienverlauf erhoben.

Als unter der Behandlung aufgetretene UEs (engl. treatment-emergent adverse event, TEAE) werden UEs gekennzeichnet, die erstmals nach der initialen Behandlung oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Behandlungsdosis aufgetreten sind, oder UEs bei denen die Behandlung zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden UEs geführt hat. Auch wenn das UE nicht eindeutig der Behandlung mit der Studienmedikation zuzuordnen ist, wird es als TEAE eingeordnet. Es werden alle TEAE unabhängig vom Schweregrade dargestellt. TEAE werden gemäß dem Klassifikationssystem des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) der Version 26.0 und der System Organ Klasse (engl. system organ class, SOC) erfasst (8, 9). Gemäß der MedRA Richtlinien werden die UEs nach SOC und PT (engl. preferred term) klassifiziert und nach Anzahl und prozentuaalem Anteil der betroffenen Patienten dargestellt (8, 9). Die RCT inMIND wurde nach den Prinzipien für Gute Klinische Praxis und den konform den ICH-Richtlinien (engl. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) durchgeführt (8, 9). Die Daten wurden zudem ergänzend durch einen unabhängigen, nicht verblindeten Datenüberwachungsausschuss (engl. independent data monitoring committee, IDMC) analysiert und bewertet. Insgesamt ist die Erfassung und Auswertung der Sicherheit in der Studie inMIND somit valide.

### *Patientenrelevanz*

Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikaments ist ein wesentlicher Bestandteil der Nutzenbewertung und gilt gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 als per se patientenrelevant, da sie direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten hat (14, 33).

#### **4.2.5.2.3 Analysepopulationen**

Die Analysen für die in 4.2.5.2.2 beschriebenen Endpunkte wurden für folgende Analysepopulationen durchgeführt (9):

- Vollständiges Analyse Set (FAS): Das FAS ist definiert als alle randomisierten Patienten. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - FAS Teilpopulation A ist definiert als alle randomisierten Patienten des FAS mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - FAS Teilpopulation B ist definiert als alle randomisierten Patienten des FAS mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
- MRD-Blutkonserven Set (engl. minimal residual disease, MRD): Das MRD-Blutkonserven Set ist definiert als alle Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen am 1. Tag des 1. Behandlungszyklus eine identifizierbare Klonalität der Blutprobe nachgewiesen werden konnte. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation A: Das MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation A ist definiert als alle randomisierten Patienten des MRD-Blutkonserven Set mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation B: Das MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation B ist definiert als alle randomisierten Patienten des MRD-Blutkonserven Set mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.

- FDG-avide Population: Die FDG-avide Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, bei denen durch einen PET-Scan zur Baseline ein Deauville Score von vier oder fünf nachgewiesen werden konnte. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - FDG-avide Teilpopulation A: Die FDG-avide Teilpopulation A ist definiert als alle randomisierten Patienten der FDG-aviden Population mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - FDG-avide Teilpopulation B: Die FDG-avide Teilpopulation B ist definiert als alle randomisierten Patienten der FDG-aviden Population mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
- Sicherheitsanalyse-Set (SAS): Das SAS ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Behandlungsarme entsprechen der tatsächlich erhaltenden Behandlung, unabhängig der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - SAS Teilpopulation A: Das SAS Teilpopulation A ist definiert ist definiert als alle randomisierten Patienten des SAS mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie Die Behandlungsarme entsprechen der tatsächlich erhaltenden Behandlung, unabhängig der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.
  - SAS Teilpopulation B: Das SAS Teilpopulation B ist definiert als alle randomisierten Patienten des SAS mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Die Behandlungsarme entsprechen der tatsächlich erhaltenden Behandlung, unabhängig der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung.

In Tabelle 4-6 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer pro Analyse-Set dargestellt.

Tabelle 4-6 Zusammenfassung der Analysepopulationen

Population	Tafasitamab + R <sup>2</sup> , N (%)	Placebo + R <sup>2</sup> , N (%)	Gesamt, N (%)
FAS	273	275	548
FAS Teilpopulation A	147	153	300
FAS Teilpopulation B	126	122	248
MRD-Blutkonserven Set	57	66	123
MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation A	29	34	63
MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation B	28	32	60
FDG-avide Population	251	254	505
FDG-avide Teilpopulation A	136	145	281
FDG-avide Teilpopulation B	115	109	224
SAS	274 <sup>a</sup>	272 <sup>a,b</sup>	546
SAS Teilpopulation A	147	153	300
SAS Teilpopulation B	127	119	246

a: Ein Patient, der ursprünglich in den Behandlungsarm Placebo mit Rituximab und Lenalidomid randomisiert wurde, wurde nachträglich dem Behandlungsarm Tafasitamab mit Rituximab und Lenalidomid zugeteilt, da dieser fälschlicherweise eine Dosis Tafasitamab erhalten hatte.

b: Zwei Patienten die ursprünglich in den Behandlungsarm Placebo mit Rituximab und Lenalidomid randomisiert wurden, wurden nicht in das SAS inkludiert, da ein Teilnehmer keine Studienmedikation erhalten konnte aufgrund einer bestätigten Rituximab Hypersensitivität und dem Rücktritt des anderen Teilnehmers.

Quelle: (8)

#### 4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode

mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell<sup>6,7</sup> in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

<sup>7</sup> IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

<sup>8</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

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

Im vorliegenden Dossier wird die folgende post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse dargestellt:

- Analyse des Gesamtüberlebens unter Ausschluss von Ereignissen, die nicht in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen (UE) oder der Krankheitsprogression standen.

#### **Einfluss von UE oder der Krankheitsprogression auf das Gesamtüberleben**

Um ausschließlich den Einfluss von UE und der Krankheitsprogression auf das Gesamtüberleben zu bewerten, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden Patienten zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert, sofern die Todesursache nicht im Zusammenhang mit einem UE oder der Krankheitsprogression in Zusammenhang stand.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)<sup>13</sup>.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta<sup>14</sup> etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist<sup>15</sup>.

---

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software* 2023; 106(2):1-40.

<sup>15</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>16, 17, 18</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>16</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>17</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>18</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
inMIND INCMOR 0208-301	ja	ja	laufend	1. Datenschnitt: 23.02.2024	Arm A: Tafasitamab + Rituximab + Lenalidomid Arm B: Placebo + Rituximab + Lenalidomid

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 05.01.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der

*Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

*Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

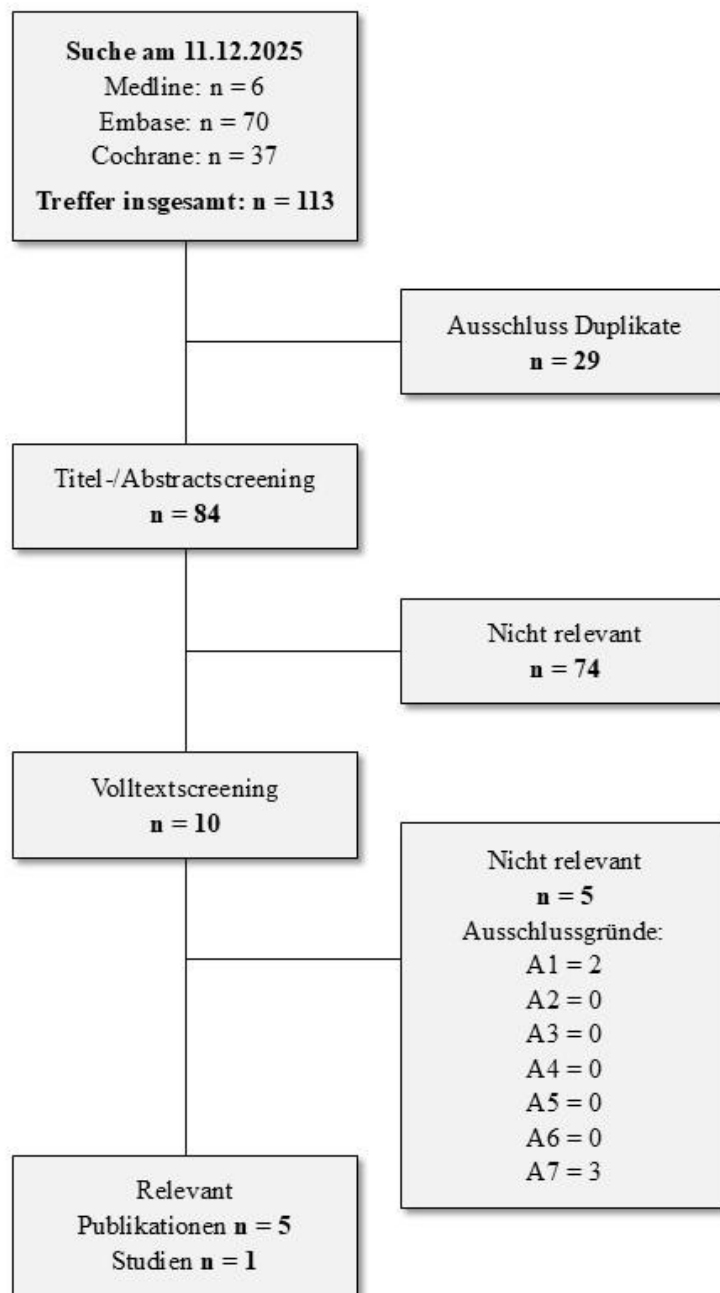


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde am 11.12.2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Nach Ausschluss von 29 Duplikaten wurden 84 Suchtreffer im Titel- und Abstractscreening geprüft. Es wurden 74 Treffer als nicht relevant eingestuft, sodass die verbleibenden 10 Treffer im Volltext gesichtet wurden. Fünf dieser Treffer wurden als nicht

relevant eingestuft (siehe Anhang 4-C). Insgesamt wurden fünf relevante Suchtreffer identifiziert. Dabei handelt es sich um Publikationen bzw. Studienregistereinträge zur Zulassungsstudie inMIND (34-38) (Abbildung 4-1).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
inMIND	Clinicaltrials.gov: (39) EU-CTR: (40) CTIS: (41)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 haben den Stand vom 05.01.2026. Im Rahmen der Studienregistersuche wurden die Registereinträge zur Studie inMIND in Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS als relevante Suchtreffer identifiziert.

Die Suche nach der als relevant eingestufte Studie inMIND in dem Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem lieferte keine zusätzlichen Einträge zu dieser Studie.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 05.01.2026 durchgeführt. Es wurde nach Einträgen zur Studie inMIND gesucht, welche bereits in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifiziert wurde. Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine weiteren relevanten Einträge zur Studie inMIND.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
inMIND	ja	ja	nein	ja	ja (39-41)	ja (38)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
inMIND	RCT, doppel-blind, parallel, multizentrisch, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, r/r FL, Grad 1, 2 oder 3a (histologisch bestätigt), mindestens eine vorherige systemische anti-CD20-Therapie, CD20 <sup>+</sup> und CD19 <sup>+</sup> Expression auf Lymphomzellen, ECOG 0 – 2, keine vorherige R <sup>2</sup> Therapie	Tafasitamab mit Rituximab und Lenalidomid: (n = 273 im FAS) Placebo mit Rituximab und Lenalidomid: (n = 275 im FAS)	<b>Screening:</b> ≤ 28 Tage <b>Behandlungsdauer:</b> bis zu 12 Zyklen <b>Follow-Up-Zeitraum:</b> bis zu 60 Monate nach dem EOT, entweder durch Abschluss der letzten Behandlung oder Behandlungsunterbrechung <b>1. Datenschnitt:</b> 23.02.2024	<b>Ort:</b> 210 Studienzentren insgesamt. 199 Studienzentren für die FL-Population in 26 Ländern in Europa, im asiatisch-pazifischen Raum und in Nordamerika <b>Zeitraum:</b> Geplant für 16.04.2021-09.08.2028, nicht abgeschlossen	<b>Primärer Endpunkt:</b> • PFS <b>Sekundäre Endpunkte:</b> • OS • DoR/ORR/MDR • EQ-5D VAS • EORTC QLQ-C30 • FACT-Lym • UE <b>Explorative Endpunkte:</b> • TTNT  Detaillierte Angaben zu den Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.
<p>Jeder Zyklus entspricht 28 Kalendertagen. Quelle: (7, 8) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	inMIND FAS Verumarm mit Tafasitamab, Rituximab und Lenalidomid	inMIND FAS Kontrollarm mit Placebo, Rituximab und Lenalidomid	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
inMIND	<p><b>Tafasitamab:</b> 12 mg/kg i.v. für 12 Zyklen (wöchentlich in Zyklus 1 bis 3 und dann zweiwöchentlich in Zyklus 4 bis 12),</p> <p><b>Rituximab:</b> 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. für 5 Zyklen (an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und an Tag 1 der Zyklen 2 bis 5),</p> <p><b>Lenalidomid:</b> 20 mg/Tag<sup>a</sup> (oral) an Tag 1 bis 21 für 12 Zyklen</p>	<p><b>Placebo:</b> (0,9 %ige Kochsalzlösung i.v.) für 12 Zyklen (wöchentlich in Zyklus 1 bis 3 und dann zweiwöchentlich in Zyklus 4 bis 12),</p> <p><b>Rituximab</b> 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. für 5 Zyklen (an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und an Tag 1 der Zyklen 2 bis 5),</p> <p><b>Lenalidomid</b> 20 mg/Tag<sup>a</sup> (oral) an Tag 1 bis 21 für 12 Zyklen</p>	<p>Eine Vorbehandlung zur Vorbeugung infusionsbedingter Reaktionen für alle Patienten vor dem ersten Zyklus war verpflichtend. Für alle folgenden Infusionen war die Vorbehandlung optional für die Patienten, die während des ersten Zyklus keine infusionsbedingte Reaktion des Grades <math>\geq 2</math> oder ein Zytokinfreisetzungssyndrom des Grades <math>\geq 1</math> aufwiesen.</p> <p>Die prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung einer venösen Thromboembolie war für alle Patienten wegen des gesteigerten Risikos durch die Behandlung mit Lenalidomid verpflichtend.</p> <p>Eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung einer Hepatitis B Virusreaktivierung war für die Länder zugelassen, in denen diese Behandlung zum Versorgungsstandard zählt.</p>
<p>Jeder Zyklus entspricht 28 Kalendertagen.</p> <p>a: Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <math>\geq 30</math> ml/min bis <math>&lt; 60</math> ml/min) musste die Anfangsdosis von Lenalidomid auf 10 mg täglich reduziert werden. Die Dosis von Lenalidomid konnte an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn nach zwei Zyklen keine Lenalidomid-bedingten Toxizitäten des Grades 3/4 auftraten.</p> <p>Quelle: (7, 8)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

### Teilpopulation A

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS Teilpopulation A) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

Merkmal	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Gesamtpopulation (N = 300)
<b>Demographische Charakteristika</b>			
<b>Region, n (%)</b>			
Nordamerika	21 (14,3)	13 (8,5)	34 (11,3)
Europa	92 (62,6)	111 (72,5)	203 (67,7)
Rest der Welt	34 (23,1)	29 (19,0)	63 (21,0)

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 147)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 153)</b>	<b>Gesamtpopulation (N = 300)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittel (SD)	64,6 (10,77)	63,3 (11,79)	64 (11,3)
Median (Min; Max)	64 (36; 88)	65 (31; 85)	64,5 (31; 88)
<b>Altersgruppe, n (%)</b>			
< 65 Jahre	74 (50,3)	76 (49,7)	150 (50,0)
≥ 65 Jahre	73 (49,7)	77 (50,3)	150 (50,0)
< 75 Jahre	119 (81,0)	127 (83,0)	246 (82,0)
≥ 75 Jahre	28 (19,0)	26 (17,0)	54 (18,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	83 (56,5)	85 (55,6)	168 (56,0)
Weiblich	64 (43,5)	68 (44,4)	132 (44,0)
<b>Ethnizität, n (%)</b>			
Hispanoamerikanisch oder Latino	15 (10,2)	15 (9,8)	30 (10,0)
Nicht Hispanoamerikanisch oder Latino	122 (83,0)	122 (79,7)	244 (81,3)
Nicht angegeben	8 (5,4)	15 (9,8)	23 (7,7)
Unbekannt	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,0)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Weiß	112 (76,2)	118 (77,1)	230 (76,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
Asiatisch	23 (15,6)	26 (17,0)	49 (16,3)
Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtig alaskisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht angegeben	9 (6,1)	6 (3,9)	15 (5,0)
Andere	2 (1,4)	3 (2,0)	5 (1,7)
<b>Gewicht (kg) bei der Screening-Visite</b>			
n	146	152	298
Mittel (SD)	77,26 (18,243)	76,89 (18,070)	77,07 (18,125)
Median (Min; Max)	76,85 (37,2; 144,5)	77,5 (45; 157)	77 (37,2; 157)
<b>Körpergröße (cm)</b>			
n	146	152	298

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 147)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 153)</b>	<b>Gesamtpopulation (N = 300)</b>
Mittel (SD)	168,56 (10,500)	167,92 (10,706)	168,23 (10,593)
Median (Min; Max)	167,1 (138,8; 195)	169,2 (145; 196)	168,5 (138,8; 196)
<b>ECOG bei der Visite, n (%)</b>			
0	99 (67,3)	115 (75,2)	214 (71,3)
1	45 (30,6)	35 (22,9)	80 (26,7)
2	3 (2,0)	3 (2,0)	6 (2,0)
<b>COVID-19 Impfung vor dem Screening, n (%)</b>			
Ja	6 (4,1)	7 (4,6)	13 (4,3)
Nein	141 (95,9)	146 (95,4)	287 (95,7)
<b>Krankheitscharakteristika</b>			
<b>Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)</b>			
Mittel (SD)	4,7 (3,02)	5,6 (4,95)	5,2 (4,14)
Median (Min; Max)	4,1 (0; 17)	3,9 (1; 33)	4 (0; 33)
<b>FL-Grad bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Grad 1	37 (25,2)	29 (19,0)	66 (22,0)
Grad 2	76 (51,7)	86 (56,2)	162 (54,0)
Grad 3a	33 (22,4)	38 (24,8)	71 (23,7)
Fehlend	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>CD19<sup>+</sup> Expression auf den Lymphomzellen bei Studieneinschluss</b>			
Ja	147 (100,0)	153 (100,0)	300 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CD20<sup>+</sup> Expression auf den Lymphomzellen bei Studieneinschluss</b>			
Ja	147 (100,0)	153 (100,0)	300 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Ann-Arbor-Stadium bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Stadium I	8 (5,4)	8 (5,2)	16 (5,3)
Stadium II	21 (14,3)	19 (12,4)	40 (13,3)
Stadium III	40 (27,2)	41 (26,8)	81 (27,0)
Stadium IV	78 (53,1)	85 (55,6)	163 (54,3)
<b>ZNS-Beteiligung bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	147 (100,0)	153 (100,0)	300 (100,0)
<b>Beteiligung des Knochenmarks bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Ja	31 (21,1)	35 (22,9)	66 (22,0)
Nein	76 (51,7)	78 (51,0)	154 (51,3)

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 147)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 153)</b>	<b>Gesamtpopulation (N = 300)</b>
Unbekannt	1 (0,7)	2 (1,3)	3 (1,0)
Fehlend	39 (26,5)	38 (24,8)	77 (25,7)
<b>r/r Status zur vorherigen Therapie<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Rezidiert	86 (58,5)	99 (64,7)	185 (61,7)
Refraktär	52 (35,4)	48 (31,4)	100 (33,3)
Indeterminiert <sup>b</sup>	9 (6,1)	6 (3,9)	15 (5,0)
<b>Übereinstimmung zwischen lokaler und zentraler Pathologie, n (%)</b>			
Probe wurde von der Zentralpathologie untersucht	143 (97,3)	146 (95,4)	289 (96,3)
Probe mit unzureichender Qualität für eine Zuordnung	3 (2,0)	1 (0,7)	4 (1,3)
FL-Diagnose durch die Zentralpathologie bestätigt	138 (93,9)	137 (89,5)	275 (91,7)
<b>FLIPI-Score bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Niedrig (0 - 1)	39 (26,5)	31 (20,3)	70 (23,3)
Intermediär (2)	36 (24,5)	35 (22,9)	71 (23,7)
Hoch (≥ 3)	72 (49,0)	87 (56,9)	159 (53,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Bewertung der GELF-Kriterien bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Mindestens ein GELF-Kriterium erfüllt	114 (77,6)	130 (85,0)	244 (81,3)
GELF-Kriterium nicht erfüllt	33 (22,4)	22 (14,4)	55 (18,3)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)
<b>Vorhandene B-Symptomatik bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Ja	32 (21,8)	38 (24,8)	70 (23,3)
Nein	115 (78,2)	115 (75,2)	230 (76,7)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>FAS Teilpopulation A ist definiert als alle randomisierten Patienten des FAS mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie.</p> <p>a: Rezidiertes folliculäres Lymphom wurde definiert als: Rezidiert ≥ 6 Monate nach dem initialen Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie. Refraktäres folliculäres Lymphom wurde definiert als: Mit der letzten Behandlung wurde weniger als ein partielles Ansprechen erreicht oder das Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie dauerte weniger als 6 Monate an.</p> <p>b: Als indeterminiert wurden Patienten eingestuft, wenn deren bestes Gesamtansprechen auf eine vorherige Therapielinie nicht bewertet oder bekannt war, oder wenn das Datum des vorherigen Progresses der Krankheit nicht ermittelt werden konnte.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika - vorherige Therapien, FAS Teilpopulation A) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 147)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 153)</b>	<b>Gesamtpopulation (N = 300)</b>
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien pro Patient</b>			
Mittel (SD)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
Median (Min; Max)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)</b>			
1	147 (100,0)	153 (100,0)	300 (100,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Zeit zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung der Patienten in jeder jeweiligen Kategorie, n (%)</b>			
0 bis ≤ 2 Jahre	69 (46,9)	78 (51,0)	147 (49,0)
> 2 bis ≤ 5 Jahre	53 (36,1)	41 (26,8)	94 (31,3)
> 5 bis ≤ 10 Jahre	22 (15,0)	21 (13,7)	43 (14,3)
> 10 Jahre	3 (2,0)	13 (8,5)	16 (5,3)
<b>Anzahl der vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinien pro Patient</b>			
Mittel (SD)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
Median (Min; Max)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
<b>Anzahl der vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinien, n (%)</b>			
1	147 (100,0)	153 (100,0)	300 (100,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Patienten mit Rituximab-refraktärer Erkrankung<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Refraktär	47 (32,0)	41 (26,8)	88 (29,3)
Rezidiert	84 (57,1)	97 (63,4)	181 (60,3)
Indeterminiert <sup>b</sup>	5 (3,4)	3 (2,0)	8 (2,7)
Nicht anwendbar <sup>c</sup>	11 (7,5)	12 (7,8)	23 (7,7)
<b>Patienten mit vorheriger Strahlentherapie zur FL-Behandlung, n (%)</b>	19 (12,9)	20 (13,1)	39 (13,0)
<b>Patienten mit vorheriger Operation oder</b>	46 (31,3)	35 (22,9)	81 (27,0)

Merkmal	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Gesamtpopulation (N = 300)
<b>operativem Eingriff zur FL-Behandlung<sup>d</sup>, n (%)</b>			
<b>Patienten mit vorheriger ASZT zur FL-Behandlung, n (%)</b>	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)

FAS Teilpopulation A ist definiert als alle randomisierten Patienten des FAS mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie.

a: Rituximab-refraktär wurde definiert als eine Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis Rituximab oder das beste Gesamtansprechen musste mindestens eine unveränderte Erkrankung nach der letzten vorherigen Rituximab-haltigen Therapie sein.

b: Als indeterminiert wurden Patienten eingestuft, wenn deren bestes Gesamtansprechen auf eine vorherige Therapielinie nicht bewertet oder bekannt war, oder wenn das Datum des vorherigen Progresses der Krankheit nicht ermittelt werden konnte.

c: Nicht anwendbar inkludiert Patienten, die keine vorherige Rituximab-haltige Therapie erhalten haben.

d: Unter vorherigen Operationen oder operativen Eingriffen sind auch Knochenmarkspunktionen und Biopsien sowie andere Operationen eingeschlossen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Teilpopulation B

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS Teilpopulation B) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

Merkmal	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122)	Gesamtpopulation, (N = 248)
<b>Demographische Charakteristika</b>			
<b>Region, n (%)</b>			
Nordamerika	17 (13,5)	11 (9,0)	28 (11,3)
Europa	84 (66,7)	82 (67,2)	166 (66,9)
Rest der Welt	25 (19,8)	29 (23,8)	54 (21,8)
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittel (SD)	64,5 (11,06)	64,3 (11,58)	64,4 (11,3)
Median (Min; Max)	64,5 (38; 88)	64 (31; 84)	64 (31; 88)
<b>Altersgruppe, n (%)</b>			
< 65 Jahre	63 (50,0)	63 (51,6)	126 (50,8)
≥ 65 Jahre	63 (50,0)	59 (48,4)	122 (49,2)
< 75 Jahre	100 (79,4)	94 (77,0)	194 (78,2)
≥ 75 Jahre	26 (20,6)	28 (23,0)	54 (21,8)
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	67 (53,2)	64 (52,5)	131 (52,8)
Weiblich	59 (46,8)	58 (47,5)	117 (47,2)
<b>Ethnizität, n (%)</b>			

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 126)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 122)</b>	<b>Gesamtpopulation, (N = 248)</b>
Hispanoamerikanisch oder Latino	16 (12,7)	9 (7,4)	25 (10,1)
Nicht Hispanoamerikanisch oder Latino	106 (84,1)	104 (85,2)	210 (84,7)
Nicht angegeben	3 (2,4)	8 (6,6)	11 (4,4)
Unbekannt	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Weiß	107 (84,9)	101 (82,8)	208 (83,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	17 (13,5)	16 (13,1)	33 (13,3)
Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtig alaskisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht angegeben	2 (1,6)	4 (3,3)	6 (2,4)
Andere	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
<b>Gewicht (kg) bei der Screening-Visite</b>			
n	125	121	246
Mittel (SD)	76,05 (16,768)	77,5 (21,285)	76,77 (19,098)
Median (Min; Max)	76,3 (42,5; 123,7)	76 (47,9; 199)	76 (42,5; 199)
<b>Körpergröße (cm)</b>			
n	124	121	245
Mittel (SD)	169,06 (10,282)	168,87 (11,411)	168,97 (10,833)
Median (Min; Max)	169,5 (142,1; 190)	169 (142; 194)	169 (142; 194)
<b>ECOG bei der Visite, n (%)</b>			
0	82 (65,1)	77 (63,1)	159 (64,1)
1	40 (31,7)	40 (32,8)	80 (32,3)
2	4 (3,2)	5 (4,1)	9 (3,6)
<b>COVID-19 Impfung vor dem Screening, n (%)</b>			
Ja	8 (6,3)	5 (4,1)	13 (5,2)
Nein	118 (93,7)	117 (95,9)	235 (94,8)
<b>Krankheitscharakteristika</b>			
<b>Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)</b>			
Mittel (SD)	9,1 (6,31)	9,3 (6,46)	9,2 (6,37)
Median (Min; Max)	7,7 (1; 34)	8,4 (1; 33)	8 (1; 34)

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 126)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 122)</b>	<b>Gesamtpopulation, (N = 248)</b>
<b>FL-Grad bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Grad 1	24 (19,0)	22 (18,0)	46 (18,5)
Grad 2	66 (52,4)	66 (54,1)	132 (53,2)
Grad 3a	34 (27,0)	33 (27,0)	67 (27,0)
Fehlend	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
<b>CD19<sup>+</sup> Expression auf den Lymphomzellen bei Studieneinschluss</b>			
Ja	126 (100,0)	122 (100,0)	248 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>CD20<sup>+</sup> Expression auf den Lymphomzellen bei Studieneinschluss</b>			
Ja	126 (100,0)	122 (100,0)	248 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Ann-Arbor-Stadium bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Stadium I	2 (1,6)	5 (4,1)	7 (2,8)
Stadium II	21 (16,7)	18 (14,8)	39 (15,7)
Stadium III	32 (25,4)	22 (18,0)	54 (21,8)
Stadium IV	71 (56,3)	77 (63,1)	148 (59,7)
<b>ZNS-Beteiligung bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	126 (100,0)	122 (100,0)	248 (100,0)
<b>Beteiligung des Knochenmarks bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Ja	35 (27,8)	30 (24,6)	65 (26,2)
Nein	50 (39,7)	44 (36,1)	94 (37,9)
Unbekannt	2 (1,6)	4 (3,3)	6 (2,4)
Fehlend	39 (31,0)	44 (36,1)	83 (33,5)
<b>r/r Status zur vorherigen Therapie<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Rezidiert	62 (49,2)	65 (53,3)	127 (51,2)
Refraktär	60 (47,6)	49 (40,2)	109 (44,0)
Indeterminiert <sup>b</sup>	4 (3,2)	8 (6,6)	12 (4,8)
<b>Übereinstimmung zwischen lokaler und zentraler Pathologie, n (%)</b>			
Probe wurde von der Zentralpathologie untersucht	125 (99,2)	117 (95,9)	242 (97,6)
Probe mit unzureichender Qualität für eine Zuordnung	2 (1,6)	4 (3,3)	6 (2,4)

Merkmal	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122)	Gesamtpopulation, (N = 248)
FL-Diagnose durch die Zentralpathologie bestätigt	118 (93,7)	112 (91,8)	230 (92,7)
<b>FLIPI-Score bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Niedrig (0 - 1)	18 (14,3)	26 (21,3)	44 (17,7)
Intermediär (2)	43 (34,1)	32 (26,2)	75 (30,2)
Hoch (≥ 3)	65 (51,6)	63 (51,6)	128 (51,6)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
<b>Bewertung der GELF-Kriterien bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Mindestens ein GELF-Kriterium erfüllt	108 (85,7)	102 (83,6)	210 (84,7)
GELF-Kriterium nicht erfüllt	18 (14,3)	19 (15,6)	37 (14,9)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
<b>Vorhandene B-Symptomatik bei Studieneinschluss, n (%)</b>			
Ja	31 (24,6)	29 (23,8)	60 (24,2)
Nein	95 (75,4)	92 (75,4)	187 (75,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
<p>FAS Teilpopulation B ist definiert als alle randomisierten Patienten des FAS mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>a: Rezidiviertes follikuläres Lymphom wurde definiert als: Rezidiviert ≥ 6 Monate nach dem initialen Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie. Refraktäres follikuläres Lymphom wurde definiert als: Mit der letzten Behandlung wurde weniger als ein partielles Ansprechen erreicht oder das Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie dauerte weniger als 6 Monate an.</p> <p>b: Als indeterminiert wurden Patienten eingestuft, wenn deren bestes Gesamtansprechen auf eine vorherige Therapielinie nicht bewertet oder bekannt war, oder wenn das Datum des vorherigen Progresses der Krankheit nicht ermittelt werden konnte.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika - vorherige Therapien, FAS Teilpopulation B) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

Merkmal	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122)	Gesamtpopulation, (N = 248)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien pro Patient</b>			
Mittel (SD)	2,8 (1,05)	2,7 (1,18)	2,7 (1,11)
Median (Min; Max)	2 (2; 7)	2 (2; 10)	2 (2; 10)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)</b>			
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2	66 (52,4)	71 (58,2)	137 (55,2)

<b>Merkmal</b>	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup> (N = 126)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup> (N = 122)</b>	<b>Gesamtpopulation, (N = 248)</b>
3	39 (31,0)	30 (24,6)	69 (27,8)
4	12 (9,5)	11 (9,0)	23 (9,3)
> 4	9 (7,1)	10 (8,2)	19 (7,7)
<b>Zeit zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung, n (%)</b>			
0 bis ≤ 2 Jahre	78 (61,9)	79 (64,8)	157 (63,3)
> 2 bis ≤ 5 Jahre	34 (27,0)	25 (20,5)	59 (23,8)
> 5 bis ≤ 10 Jahre	10 (7,9)	13 (10,7)	23 (9,3)
> 10 Jahre	4 (3,2)	5 (4,1)	9 (3,6)
<b>Anzahl der vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinien pro Patient</b>			
Mittel (SD)	2,2 (0,89)	2,3 (0,94)	2,3 (0,91)
Median (Min; Max)	2 (1; 5)	2 (1; 6)	2 (1; 6)
<b>Anzahl der vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinien, n (%)</b>			
1	21 (16,7)	15 (12,3)	36 (14,5)
2	66 (52,4)	70 (57,4)	136 (54,8)
3	30 (23,8)	25 (20,5)	55 (22,2)
4	5 (4,0)	7 (5,7)	12 (4,8)
> 4	4 (3,2)	5 (4,1)	9 (3,6)
<b>Patienten mit Rituximab-refraktärer Erkrankung <sup>a</sup>, n (%)</b>			
Refraktär	65 (51,6)	62 (50,8)	127 (51,2)
Rezidiert	59 (46,8)	58 (47,5)	117 (47,2)
Indeterminiert <sup>b</sup>	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Nicht anwendbar <sup>c</sup>	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
<b>Patienten mit vorheriger Strahlentherapie zur FL-Behandlung, n (%)</b>	33 (26,2)	26 (21,3)	59 (23,8)
<b>Patienten mit vorheriger Operation oder operativem Eingriff zur FL-Behandlung<sup>d</sup>, n (%)</b>	42 (33,3)	36 (29,5)	78 (31,5)
<b>Patienten mit vorheriger ASZT zur FL-Behandlung, n (%)</b>	13 (10,3)	14 (11,5)	27 (10,9)
<p>FAS Teilpopulation B ist definiert als alle randomisierten Patienten des FAS mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>a: Rituximab-refraktär wurde definiert als eine Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis Rituximab oder das beste Gesamtansprechen musste mindestens eine unveränderte Erkrankung nach der letzten vorherigen Rituximab-haltigen Therapie sein.</p> <p>b: Als indeterminiert wurden Patienten eingestuft, wenn deren bestes Gesamtansprechen auf eine vorherige Therapielinie nicht bewertet oder bekannt war, oder wenn das Datum des vorherigen Progresses der Krankheit nicht ermittelt werden konnte.</p>			

Merkmal	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122)	Gesamtpopulation, (N = 248)
c: Nicht anwendbar inkludiert Patienten, die keine vorherige Rituximab-haltige Therapie erhalten haben. d: Unter vorherigen Operationen oder operativen Eingriffen sind auch Knochenmarkspunktionen und Biopsien sowie andere Operationen eingeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.*

*Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).*

*Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

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

### **inMIND Studie (INCMOR 0208-301)**

In der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden (RCT) Phase-III-Studie inMIND (INCMOR 0208-301) wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> untersucht (8). In die Studie inMIND wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit r/r follikulärem Lymphom eingeschlossen, die mindestens eine vorherige anti-CD20-gerichtete Immuntherapie oder Immunchemotherapie erhalten haben (z.B. Rituximab-Monotherapie oder Immunchemotherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab, mit oder ohne Erhaltungstherapie).

### **Studiendesign und Studiendurchführung**

#### *Ort der Durchführung*

Die Studie inMIND wurde in insgesamt 210 Studienzentren, verteilt über Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen,

Polen, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Ungarn, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich und die Vereinigten Staaten durchgeführt. Für die FL-Population waren 199 Studienzentren zuständig.

### ***Zeitraum und Datenschnitte***

Im vorliegenden Nutzendossier sind die Ergebnisse der Studie inMIND dargestellt, die vom 16.04.2021 bis zum ersten Datenschnitt am 23.02.2024 (a priori geplant) erhoben wurden.

Ein letzter Datenschnitt ist mit dem Studienende geplant. Die Studie endet, nachdem der letzte Teilnehmer mindestens 5 Jahre der Follow-Up-Zeit absolviert hat. Dies wird voraussichtlich etwa 8 Jahre nach der Aufnahme des ersten Teilnehmers der Fall sein.

### ***Analysepopulationen***

Die Analysepopulationen sind im Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.

### ***Einschlusskriterien***

Für den Einschluss in die Studie inMIND mussten Patienten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (engl. informed consent form, ICF) mindestens 18 Jahre alt sein und ein histologisch bestätigtes follikuläres Lymphom des Grades 1, 2 oder 3a mit Expression von CD19 und CD20 auf den Zellen des Lymphoms (vor dem Zeitpunkt der Randomisierung dokumentiert) vorweisen. Zudem mussten Teilnehmer bereits mit mindestens einer systemischen anti-CD20 Immun- oder Chemoimmuntherapie behandelt und eine refraktäre, rezidivierende oder progressive Erkrankung nach der Behandlung mit einer systemischen Therapie nachgewiesen worden sein. Patienten, die sich nach mindestens einer vorherigen Therapie noch in Remission (vollständig oder partiell) befanden, waren nicht zugelassen. Zusätzlich musste die Notwendigkeit zur Behandlung der refraktären, rezidierten oder progressiven Erkrankung vom Prüfarzt bestimmt worden sein. Als Richtlinie dafür wurden die GELF-Kriterien angewendet. Die Teilnehmer mussten mindestens einen messbaren Krankheitsherd haben. Eine radiografisch nachweisbare Lymphadenopathie wurde durch die Anwesenheit mindestens einer nodalen Läsion > 1,5 cm im längsten Durchmesser oder als mindestens eine extranodale Läsion > 1 cm im längsten Durchmesser definiert. Es wurden nur Patienten mit einem ECOG-Performance-Status (engl. Follicular Lymphoma International Prognostic Index) von null bis zwei eingeschlossen (7). Eine Auflistung aller Einschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E. Teilnehmer mussten zum Screening die in Tabelle 4-18 aufgeführten Laborwerte aufweisen.

Tabelle 4-18: Zum Einschluss in die Studie als Kriterium geltende Laborwerte

Laborparameter	Inklusionskriterium
<b>Hämatologische Parameter<sup>a</sup></b>	
Blutplättchen	$\geq 75 \times 10^9/L$ (außer es liegt eine sekundäre Knochenmarksbeteiligung vor, die durch eine Knochenmarksbiopsie nachgewiesen wurde)
Absolute Anzahl der Neutrophilen	$\geq 1,5 \times 10^9/g/dL$ (außer es liegt eine sekundäre Knochenmarksbeteiligung vor, die durch eine Knochenmarksbiopsie nachgewiesen wurde)
Hämoglobin	$\geq 8 \times 10^9/L$ (außer es liegt eine sekundäre Knochenmarksbeteiligung vor, die durch eine Knochenmarksbiopsie nachgewiesen wurde)
<b>Hepatische Parameter</b>	
Alanin-Aminotransferase	$\leq 3 \times ULN$ oder $< 5 \times ULN$ in Fällen mit dokumentierter Leberbeteiligung
Aspartat-Aminotransferase	$\leq 3 \times ULN$ oder $< 5 \times ULN$ in Fällen mit dokumentierter Leberbeteiligung
Totales Serum Bilirubin	$\leq 1,5 \times ULN$ (Außer es liegt ein sekundäres Gilbert's Syndrom oder dokumentierte Leberbeteiligung des Lymphoms vor. Teilnehmer mit Gilbert's Syndrom oder dokumentierter Leberbeteiligung des Lymphoms können eingeschlossen werden, wenn das Gesamtbilirubin $\leq 5 \times ULN$ ist.)
Alkalische Phosphatase	$\leq 3 \times ULN$ oder $< 5 \times ULN$ in Fällen mit dokumentierter Leberbeteiligung
<b>Renale Parameter</b>	
Kreatinin Serum-Clearance	$\geq 30 \text{ mL/min}$ (entweder gemessen oder mit der Standard Cockcroft und Gault Formel berechnet)
a: Hämatologische Laborwerte sollten in der Abwesenheit von Wachstumsfaktoren oder Transfusionen durchgeführt werden. Quelle: (7) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### **Ausschlusskriterien**

Patienten mit einer Vorgeschichte oder einer aktuellen Histologie, die nicht dem FL entsprach, oder mit klinischen Hinweisen auf ein transformiertes Lymphom gemäß Bewertung des Prüfarztes wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Vorgeschichte einer Strahlentherapie bei  $\geq 25\%$  des Knochenmarks aufgrund anderer Erkrankungen und Patienten mit einer Vorgeschichte einer nicht-hämatologischen Malignität (Ausnahmen sind in Anhang 4-E dargestellt) (7).

### **Interventionen**

Ein Behandlungszyklus war definiert als 28 Kalendertage und umfasste die Behandlung mit Tafasitamab oder Placebo, jeweils in Kombination mit R<sup>2</sup>. Die Behandlungsdauer begann für jeden Teilnehmer mit der ersten Verabreichung der Studienmedikation am Tag 1 des Zyklus 1 (C1D1). Die Studienmedikation umfasste Tafasitamab/Placebo, Lenalidomid und Rituximab. Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab waren das Prüfpräparat (engl. investigational medicinal product, IMP) (7).

### *Behandlung mit Tafasitamab oder Placebo*

In der Studie inMIND wurde Tafasitamab in einer Dosierung von 12 mg/kg oder ein entsprechendes Placebo (0,9 %ige Kochsalzlösung) als intravenöse Infusion verabreicht. Tafasitamab wurde für die Zyklen 1 bis 3 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht und für die Zyklen 4 bis 12 an den Tagen 1 und 15. Eine Dosisreduktion von Tafasitamab war nicht zulässig. Bei schweren Infusionsbedingten Reaktionen (IRR), allergischen Reaktionen, Infektionen, febriler Neutropenie oder schwerer hämatologischer Toxizität konnte die Behandlung unterbrochen oder abgebrochen werden. Eine Verzögerung der Verabreichung von Tafasitamab/Placebo war um maximal 2 Tage zulässig. Wenn die Verzögerung länger als 2 Tage dauerte, musste die Verabreichung von Tafasitamab/Placebo vollständig ausgelassen werden und die nächste planmäßige Dosis wurde verabreicht (wenn beispielsweise eine Infusion am Tag 8 ausgelassen wurde, wurde die nächste Dosis am Tag 15 verabreicht). Tafasitamab wurde vom Sponsor an eine nicht verblindete Apotheke geliefert. Das Placebo wurde lokal bezogen und an eine nicht verblindete Apotheke geliefert. Bei Gewichtsveränderungen sollte die Dosierung von Tafasitamab auf dem Gewicht des Patienten basieren, das beim letzten Behandlungszyklus gemessen wurde.

### *Behandlung mit Rituximab*

Rituximab (einschließlich Biosimilars) wurde in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion verabreicht. Rituximab wurde für Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht und für Zyklen 2 bis 5 an Tag 1. Rituximab sollte etwa 30 Minuten, jedoch nicht weniger als 15 Minuten, nach Beendigung der Tafasitamab-/Placebo-Infusion verabreicht werden. Die Studienzentren hatten die Möglichkeit, Rituximab über die IRT (engl. Interactive response technology) vom Sponsor zu beziehen. Rituximab konnte gegebenenfalls auch von den Studienzentren bezogen werden. Aus logistischen Gründen konnte Rituximab am Tag nach der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden, oder die Verabreichung konnte entsprechend der lokalen Praxis und dem Standard der Einrichtung über zwei aufeinanderfolgende Tage verteilt werden. Dosisanpassungen von Rituximab waren zulässig, wenn gemäß der Produktinformation, der USPI (engl. United States prescribing information) und den geltenden institutionellen Richtlinien klinisch angezeigt.

### *Behandlung mit Lenalidomid*

Lenalidomid (einschließlich Generika) wurde in einer Dosierung von 20 mg oral verabreicht. Lenalidomid wurde für die Zyklen 1 bis 12 an den Tagen 1 bis 21 jeweils ungefähr zur gleichen Tageszeit verabreicht und von in den Studienzentren vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance  $\geq 30$  ml/min bis  $< 60$  ml/min) musste die Anfangsdosis von Lenalidomid unter Beibehaltung des gleichen Dosierungsschemas auf 10 mg täglich reduziert werden. Die Dosis von Lenalidomid konnte an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn nach zwei Zyklen keine Lenalidomid-bedingte Toxizität des Grades 3/4 auftraten. Die Dosierung von Lenalidomid wurde gemäß der Packungsbeilage angepasst, wie in Tabelle 4-19 dargestellt.

Tabelle 4-19: Dosisanpassungen für Lenalidomid

Startdosis	20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21, alle 28 Tage
Dosisstufe 1	15 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21, alle 28 Tage
Dosisstufe 2	10 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21, alle 28 Tage
Dosisstufe 3	5 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21, alle 28 Tage

Andere Dosierungen/Dosierungsschemata für Lenalidomid konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors und dessen Genehmigung in Betracht gezogen werden.

### *Supportive Maßnahmen*

Frühere, begleitende und verfahrensbezogene Medikamente und Therapien wurden in einem eCRF (engl. electronic case report form) dokumentiert. Folgende Informationen wurden erfasst:

- Alle Medikamente (verschreibungspflichtig, rezeptfrei, Vitamine, Impfstoffe, pflanzliche Präparate), die Patienten bis zu vier Wochen vor Einschluss in die Studien und bis zu 90 Tage nach der letzten Studiendosis oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie erhielten.
- Begleitmedikamente, die nach 90 Tagen verabreicht wurden, falls sie im Zusammenhang mit SUE (schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) standen.
  - Kortikosteroide, die innerhalb von drei Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung verabreicht wurden.
  - Alle Änderungen in der Behandlung (Hinzufügung, Streichung, Dosisänderung).

Die Patienten durften ihre bereits eingenommenen Medikamente fortführen. Auch eine Standardbehandlung für Symptome und Begleiterkrankungen (wie Diabetes oder Bluthochdruck) war weiterhin erlaubt. Ebenso durften Patienten Therapien zur Linderung von Nebenwirkungen der Studienbehandlung erhalten. Der Sponsor kodierte alle Therapien und Medikamente nach dem WHO-Arzneimittelverzeichnis.

### *Patientenrelevante Endpunkte*

Die patientenrelevanten Endpunkte sind im Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

### **Patientencharakteristika der Studie inMIND**

Die Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie inMIND umfasst sowohl demografische als auch krankheitsbezogene Charakteristika. Diese wurden basierend auf dem FAS und innerhalb der Subpopulationen FAS Teilpopulation A und FAS Teilpopulation B erhoben (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Gesamtpopulation des FAS umfasst 548 Patienten. Diese teilt sich auf in Patienten, welche mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> behandelt wurden (Verumarm mit Tafasitamab, N = 273) und in Patienten, die mit Placebo + R<sup>2</sup> behandelt wurden (Kontrollarm,

N = 275). Zur FAS Teilpopulation A gehören in der Gesamtpopulation 300 Patienten, mit 147 Patienten im Verumarm mit Tafasitamab und 153 Patienten im Kontrollarm. Insgesamt 248 Patienten gehören zur FAS Teilpopulation B. Diese teilt sich auf in 126 Patienten im Verumarm mit Tafasitamab und 122 Patienten in der Kontrollgruppe.

### ***Charakteristika zur Baseline – Teilpopulation A***

#### *FAS Teilpopulation A – demografische Charakteristika*

Im Verumarm (Tafasitamab mit Rituximab und Lenalidomid, N = 147) verteilten sich die Patienten regional wie folgt: 21 Patienten (14,3 %) stammten aus Nordamerika, 92 (62,6 %) aus Europa und 34 (23,1 %) aus dem Rest der Welt. In der Kontrollgruppe (Placebo mit Rituximab und Lenalidomid, N = 153) kamen 13 Patienten (8,5 %) aus Nordamerika, 111 (72,5 %) aus Europa und 29 (19,0 %) aus dem Rest der Welt.

Das Durchschnittsalter im Verumarm mit Tafasitamab betrug 64,6 Jahre (SD = 10,77). In der Kontrollgruppe lag das Durchschnittsalter bei 63,3 Jahren (SD = 11,79). Von 147 Patienten des Verumarms mit Tafasitamab waren 83 Patienten (56,5 %) männlich und 64 (43,5 %) weiblich. In der Kontrollgruppe waren 85 Patienten (55,6 %) männlich und 68 Patienten (44,4 %) weiblich.

Der ECOG-Performance-Status der Patienten war wie folgt verteilt: Im Verumarm mit Tafasitamab hatten 99 Patienten (67,3 %) einen ECOG-Performance-Status von 0, 45 (30,6 %) einen Wert von 1 und 3 Patienten (2,0 %) einen Wert von 2. In der Kontrollgruppe wiesen 115 Patienten (75,2 %) einen Wert von 0 auf, 35 Patienten (22,9 %) hatten einen Wert von 1 und 3 Patienten (2,0 %) einen ECOG-Performance-Status von 2.

#### *FAS Teilpopulation A – krankheitsbezogenen Charakteristika*

Im Verumarm mit Tafasitamab betrug die Zeit seit der initialen Diagnose im Mittel 4,7 Jahre (SD = 3,02 Jahre). Die minimale Zeit lag bei 0 Jahren seit der initialen Diagnose, der Median bei 4,1 Jahren und der maximale Wert bei 17 Jahren. Im Kontrollarm betrug die Zeit seit der initialen Diagnose durchschnittlich 5,6 Jahre (SD = 4,95 Jahre). Der minimale Wert lag bei 1 Jahr seit initialer Diagnose, der Median bei 3,9 Jahren und der maximale Wert bei 33 Jahren.

Von 147 Patienten des Verumarms mit Tafasitamab hatten 37 (25,2 %) ein folliculäres Lymphom des Grades 1, 76 Patienten (51,7 %) des Grades 2 und 33 Patienten (22,4 %) des Grades 3a. Bei einem Patienten (0,7 %) fehlte die Angabe. Im Kontrollarm (N = 153) hatten 29 Patienten (19,0 %) ein folliculäres Lymphom des Grades 1, 86 (56,2 %) des Grades 2 und 38 Patienten (24,8 %) des Grad 3a.

Im Verumarm mit Tafasitamab wurden nach Ann-Arbor-Klassifikation 8 Patienten (5,4 %) dem Stadium I, 21 Patienten (14,3 %) dem Stadium II, 40 (27,2 %) dem Stadium III und 78 (53,1 %) dem Stadium IV zugeordnet. Im Kontrollarm wiesen 8 Patienten (5,2 %) nach Ann-Arbor ein Stadium I, 19 Patienten (12,4 %) Stadium II, 41 Patienten (26,8 %) Stadium III und 85 Patienten (55,6 %) Stadium IV auf. Es lag keine ZNS-Beteiligung beim jeweiligen Studieneinschluss bei den Patienten beider Behandlungsarme vor.

Bezüglich des refraktären/rezidierten (r/r)-Status wiesen 86 Patienten (58,5 %) des Verumarms mit Tafasitamab einen rezidierten, 52 Patienten (35,4 %) einen refraktären und 9 Patienten (6,1 %) einen indeterminierten Krankheitsstatus auf. Im Kontrollarm hatten 99 Patienten (64,7 %) einen rezidierten, 48 Patienten (31,4 %) einen refraktären und 6 Patienten (3,9 %) einen indeterminierten Krankheitsstatus.

Im Verumarm mit Tafasitamab hatten 39 Patienten (26,5 %) einen niedrigen FLIPI-Score von 0 bis 1, 36 (24,5 %) waren intermediär (Score von 2) und 72 (49,0 %) hatten einen hohen Score  $\geq 3$ . Im Kontrollarm hatten 31 Patienten (20,3 %) einen niedrigen FLIPI-Score von 0 bis 1, 35 Patienten (22,9 %) hatten einen Score von 2 und 87 Patienten (56,9 %) hatten einen hohen Score von  $\geq 3$ .

Mindestens ein GELF-Kriterium wurde von 114 Patienten (77,6 %) des Verumarms mit Tafasitamabs erfüllt, während 33 Patienten (22,4 %) keines der GELF-Kriterien erfüllten. Im Kontrollarm erfüllten 130 Patienten (85,0 %) mindestens ein GELF-Kriterium und 22 (14,4 %) erfüllten kein GELF-Kriterium. Bei einem Patienten (0,7 %) fehlten die Daten.

#### *FAS Teilpopulation A – Vorherige Therapien*

Im Verumarm mit Tafasitamab (n = 147, 100,0%) und im Kontrollarm (n = 153, 100,0%) erhielten alle Patienten eine vorherige systemische Therapielinie.

Für 69 Patienten (46,9%) des Verumarms mit Tafasitamab lag die Zeitspanne zwischen dem Ende der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung zwischen 0 und  $\leq 2$  Jahren, für 53 Patienten (36,1%) zwischen  $> 2$  und  $\leq 5$  Jahren, für 22 Patienten (15,0%) zwischen  $> 5$  und  $\leq 10$  Jahren und für 3 Patienten (2,0%) bei  $> 10$  Jahren. Im Kontrollarm betrug die Zeitspanne zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung bei 78 Patienten (51,0 %) zwischen 0 und  $\leq 2$  Jahren, bei 41 Patienten (26,8 %) zwischen  $> 2$  und  $\leq 5$  Jahren, bei 21 Patienten (13,7 %) zwischen  $> 5$  und  $\leq 10$  Jahren und bei 13 Patienten (8,5 %)  $> 10$  Jahre.

Bei allen Patienten des Verumarms mit Tafasitamab (147 Patienten, 100 %) und des Kontrollarms (153 Patienten, 100 %) wurde eine vorherige gegen CD20 gerichtete Therapie durchgeführt.

Bezüglich Rituximab-refraktärer Erkrankung zeigten sich folgende Ergebnisse: Im Behandlungsarm waren 47 Patienten (32,0 %) refraktär, 84 (57,1 %) rezidiert, 5 Patienten (3,4 %) waren indeterminiert und bei 11 (7,5 %) war die Statistik nicht anwendbar. Im Kontrollarm waren 41 Patienten (26,8 %) refraktär, 97 (63,4%) rezidiert, 3 (2,0%) waren indeterminiert und auf 12 Patienten (7,8 %) war die Statistik nicht anwendbar.

#### ***Charakteristika zur Baseline – Teilpopulation B***

##### *FAS Teilpopulation B – demografische Charakteristika*

Die Tabelle 4-16 beschreibt die demografischen Charakteristika der FAS Teilpopulation B zur Baseline.

Im Verumarm mit Tafasitamab stammten die meisten Patienten (N = 84, 66,7 %) aus Europa, 17 (13,5 %) aus Nordamerika, und 25 (19,8 %) aus dem Rest der Welt. Im Placebo-Arm kamen 11 Patienten (9,0 %) aus Nordamerika, während 82 Patienten (67,2 %) aus Europa und 29 (23,8 %) aus dem Rest der Welt stammten.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug im Verumarm mit Tafasitamab 64,5 Jahre (SD = 11,06) mit einem Median von 64,5 Jahren, einem Minimum von 38 Jahren und einem Maximalalter von 88 Jahren. Im Kontrollarm lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 64,3 Jahren (SD = 11,58) mit einem Median von 64,0 Jahren, einem Minimum von 31 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren.

Der ECOG-Score bei der Visite lag im Verumarm mit Tafasitamab für 82 Patienten (65,1 %) bei 0, für 40 Patienten (31,7 %) bei 1 und für 4 Patienten (3,2 %) bei 2. Im Kontrollarm hatten 77 Patienten (63,1 %) einen ECOG-Score von 0, für 40 Patienten (32,8 %) lag er bei 1 und bei 5 Patienten (4,1 %) bei 2.

#### *FAS Teilpopulation B – Krankheitsbezogene Charakteristika*

Die Tabelle 4-16 beschreibt die krankheitsbezogenen Charakteristika der FAS Teilpopulation B zur Baseline.

Im Verumarm mit Tafasitamab betrug die Zeit seit der initialen Diagnose im Mittel 9,1 Jahre (SD = 6,31), das Minimum lag bei 1 Jahr, der Median bei 7,7 Jahren und das Maximum bei 34 Jahren. Im Kontrollarm waren seit der initialen Diagnose durchschnittlich 9,3 Jahre vergangen (SD = 6,46), bei einem Minimum von 1 Jahr, einem Median von 8,4 Jahren und einem Maximum von 33 Jahren.

Hinsichtlich des FL-Grades bei Einschluss in die Studie verteilten sich die Patienten wie folgt: Im Verumarm mit Tafasitamab hatten 24 Patienten (19,0 %) ein follikuläres Lymphom 1. Grades, 66 Patienten (52,4 %) 2. Grades und 34 Patienten (27,0 %) ein FL des Grades 3a, während zu 2 Patienten (1,6 %) die Angaben fehlten. Im Kontrollarm waren es 22 Patienten (18,0 %) mit einem FL des Grades 1, 66 (54,1 %) mit Grad 2 und 33 (27,0 %) mit Grad 3a. Bei einem Patienten (0,8 %) fehlte die Angabe.

Bezüglich des Ann-Arbor-Stadiums bei Einschluss in die Studie wurden folgende Ergebnisse erzielt: Im Verumarm mit Tafasitamab zeigten 2 Patienten (1,6 %) Stadium I, 21 Patienten (16,7 %) Stadium II, 32 (25,4 %) Stadium III und 71 (56,3 %) Stadium IV. Im Kontrollarm waren es 5 Patienten (4,1 %) mit Stadium I, 18 (14,8 %) mit Stadium II, 22 (18,0 %) mit Stadium III und 77 (63,1 %) mit Stadium IV.

Von 126 Patienten im Verumarm mit Tafasitamab hatten 62 (49,2 %) einen rezidierten, 60 (47,6 %) einen refraktären und 4 (3,2 %) einen indeterminierten Erkrankungsstatus. Im Kontrollarm hatten 65 Patienten (53,3 %) eine rezidierte, 49 (40,2 %) eine refraktäre und 8 Patienten (6,6 %) eine indeterminierte Erkrankung.

Im Verumarm mit Tafasitamab hatten 18 Patienten (14,3 %) einen niedrigen FLIPI-Score von 0 bis 1, 43 (34,1 %) hatten einen FLIPI-Score von 2 und 65 Patienten (51,6 %) hatten einen hohen FLIPI-Score von  $\geq 3$ . Im Kontrollarm hatten 26 Patienten (21,3 %) einen niedrigen FLIPI-Score von 0 bis 1, 32 (26,2 %) einen FLIPI-Score von 2 und 63 (51,6 %) wiesen einen hohen FLIPI-Score von  $\geq 3$  auf. Bei einem Patienten (0,8 %) fehlte die Angabe.

Mindestens ein GELF-Kriterium wurde von 108 Patienten (85,7 %) des Verumarms mit Tafasitamab erfüllt, während 18 Patienten (14,3 %) keines der Kriterien erfüllten. Im Kontrollarm erfüllten 102 Patienten (83,6 %) mindestens ein GELF-Kriterium, 19 Patienten (15,6 %) erfüllten keines der Kriterien und bei einem Patienten (0,8 %) fehlte die Angabe.

#### *FAS Teilpopulation B – Vorherige Therapien*

Die Tabelle 4-17 charakterisiert die vorherigen Therapien der FAS Teilpopulation B. Diese wurden im Rahmen der Studie inMIND erhoben.

Die Verteilung der Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien zeigte im Verumarm mit Tafasitamab 66 Patienten (52,4 %) mit 2 vorherigen Therapielinien, 39 (31,0 %) mit 3 vorherigen Therapielinien, 12 Patienten (9,5 %) mit 4 Vortherapien und 9 Patienten (7,1 %) mit mehr als 4 Vortherapien. Im Kontrollarm waren es 71 (58,2) mit 2 Vortherapien, 30 (24,6) mit 3 Vortherapien, 11 (9,0 %) mit 4 Vortherapien und 10 Patienten (8,2 %) mit mehr als 4 Vortherapien. Alle Patienten aus beiden Behandlungsarmen erhielten mehr als eine systemische Vortherapie.

Die Zeit zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung ergab im Verumarm mit Tafasitamab 78 Patienten (61,9 %) mit 0 bis  $\leq 2$  Jahren zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung, 34 Patienten (27,0 %) mit  $> 2$  bis  $\leq 5$  Jahren, 10 Patienten (7,9 %) mit  $> 5$  bis  $\leq 10$  Jahren und 4 Patienten (3,2 %) mit  $> 10$  Jahren. Im Kontrollarm waren es 79 Patienten (64,8) mit 0 bis  $\leq 2$  Jahren zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung, 25 Patienten (20,5 %) mit  $> 2$  bis  $\leq 5$  Jahren, 13 Patienten (10,7 %) mit  $> 5$  bis  $\leq 10$  Jahren und 5 Patienten (4,1 %) mit  $> 10$  Jahren.

Bei der Verteilung der Anzahl der anti-CD20-gerichteten Therapielinien, zeigten sich im Verumarm mit Tafasitamab 21 Patienten (16,7 %) mit einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinie, 66 Patienten (52,4 %) mit 2, 30 Patienten (23,8 %) mit 3, 5 Patienten (4,0 %) mit 4 und 4 Patienten (3,2 %) mit mehr als 4 anti-CD20-gerichteten Therapielinien. Im Kontrollarm waren es 15 Patienten (12,3 %) mit einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinie, 70 Patienten (57,4 %) mit 2, 25 Patienten (20,5 %) mit 3, 7 (5,7 %) mit 4 anti-CD20-gerichteten Therapielinien und 5 Patienten (4,1 %) mit mehr als 4 vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapielinien.

Bei den Patienten mit Rituximab-refraktärer Erkrankung, waren im Verumarm mit Tafasitamab 65 Patienten (51,6 %) refraktär und 59 Patienten (46,8 %) rezidiert. Einen indeterminierten Status hatten 2 Patienten (1,6 %). Im Kontrollarm waren 62 Patienten (50,8 %) refraktär und

58 Patienten (47,5 %) rezidiert. Nur ein Patient (0,8 %) war indeterminiert und für ein weiteren Patienten (0,8 %) war die Statistik nicht anwendbar.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten non-Hodgkin Lymphomen und ist eine seltene Erkrankung der B-Zellen des Keimzentrums oder des folliculären Zentrums (16, 20). In frühen Stadien verläuft die Erkrankung bei vielen Patienten asymptomatisch, daher wird ein Großteil der Patienten erst in den späteren Stadien diagnostiziert (22). Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der Patienten der Studie inMIND wider, bei der die Mehrheit der Patienten aus beiden Teilpopulationen, FAS Teilpopulation A und B, nach den Ann-Arbor-Klassifikation den späten Stadien III oder IV zugeordnet werden können. Männer und Frauen sind von der Erkrankung annähernd gleich verteilt betroffen, wobei Frauen mit 53 % etwas häufiger erkranken als Männer (47 %) (22). Die Verteilung von Frauen und Männern war in der Studie inMIND über beide Behandlungsarmen und Studienpopulationen hinweg ebenfalls gleich verteilt. Des Weiteren war die Mehrheit der Patienten aus beiden Populationen älter als 65 Jahre. Bei einem medianen Erkrankungsalter von 60 - 65 Jahren (16, 22, 23) wurden damit in der Studie inMIND Bedingungen geschaffen, die den Versorgungsalltag widerspiegeln. Da ein Großteil der Patienten beider Teilpopulationen weiß waren und aus Europa stammten, kann insgesamt zusammen mit den krankheitsbezogenen Charakteristika, von einer hohen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
inMIND	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase-III. Die Randomisierung erfolgte über IRT. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	inMIND
<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben (OS)	Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache	X2
<b>Morbidität</b>	Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Lugano Kriterien (11)	Zeitraum ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch den Prüfarzt	X1
		Zeitraum ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (ICR)	X2
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT) erhoben durch den Prüfarzt	Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Start einer neuen systemischen Therapie zur Behandlung des folliculären Lymphoms oder dem Tod (jeglicher Ursache)	XE
	Gesundheitszustand	EQ-5D VAS	X2
	Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)	X2
<b>Gesundheits-bezogene Lebensqualität</b>	EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)		X2
	FACT-Lym		X2
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse		X2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	inMIND
<p>X1: Primärer Endpunkt; X2: Sekundärer Endpunkt; XE: Explorativer Endpunkt                      Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quellen: (7-9)</p>			

#### 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte

beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE  $\geq 3$  und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie inMIND definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache und basiert damit auf objektiv messbaren Kriterien (9). Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben und</li> <li>• Gesamtüberleben unter Ausschluss Tafasitamab- oder FL-unabhängiger Mortalitätsereignisse.</li> </ul> <p>Das Gesamtüberleben wurde kontinuierlich ab der Randomisierung über die Behandlungsphase und die 5-jährige Beobachtungsphase bzw. bis zum Tod der Patienten erhoben. Alle Teilnehmer wurden bis zu ihrem Tod oder dem Ende der Studie beobachtet, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Aufzeichnungen zu den Nachbeobachtungsdaten sollten das Datum enthalten, an dem der Patient zuletzt lebend verzeichnet wurde. Auch das Datum des Todes sowie die Todesursache wurden</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>festgehalten. Als Todesursache zählten die Krankheitsprogression, UE, oder sonstige Ursachen. Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt ausgewertet.</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird der Endpunkt basierend auf dem FAS der Gesamtpopulation der Studie getrennt für die Teilpopulation A (Erwachsene mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie) und Teilpopulation B (Erwachsene mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie) bewertet und dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Behandlungsarmen entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung. Diese Unterteilung entspricht den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet (10).</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Wurde bis zum Datenschnitt kein Ereignis festgestellt, wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten bekannten Datums, zu dem er lebte, oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dabei wurde der Zeitpunkt des letzten bekannten Datums definiert als Zeitpunkt der letzten Visite innerhalb der Studie oder dem letzten bekannten Termin an dem der Patient gemäß des eCRF im Survival-Follow-Up, zum Ende der Behandlung oder dem Ende der Studie als lebend verzeichnet wurde. Die Berechnung des partiellen Todesdatums (engl. partial death dates) erfolgte wie nachfolgend beschrieben: Wenn Monat und Jahr des letzten bekannten Datums, zu dem der Patient lebte, mit dem Monat und Jahr seines Sterbemonats übereinstimmten, wurde das Sterbedatum auf den Tag nach dem letzten bekannten Lebensdatum gesetzt. Lag das letzte bekannte Datum, zu dem der Patient noch lebte, vor dem Sterbedatum, wurde der Todeszeitpunkt auf den ersten Tag des Monats datiert, in dem der Patient verstarb. Traf keiner der beiden Fälle zu wurde das partielle Todesdatum nicht imputiert. Die Zensierung wurde unabhängig davon durchgeführt, ob die Patienten eine neue systemische Behandlung begonnen hatten.</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Die Todesursachen werden zusammengefasst dargestellt. Zusätzlich wird das mediane OS in Monaten angegeben, einschließlich des zugehörigen 95 %-KI.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven werden für beide Teilpopulationen dargestellt.</p> <p><b>Statistische Analyse</b></p> <p>Die statistischen Analysen wurden für beide Teilpopulationen getrennt durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %- KI wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet. Das HR zwischen den beiden Gruppen wurde anhand des stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Dabei wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• POD24 (ja, nein)</li> <li>• Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja, nein)</li> </ul> <p><b>Analyse des Gesamtüberlebens unter Ausschluss von Ereignissen, die nicht in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen (UE) oder der Krankheitsprogression standen</b></p> <p>Zusätzlich zur Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Todesfälle, die im Zusammenhang mit einem UE oder der Krankheitsprogression standen, zensiert wurden. Dabei wurde das Hazard Ratio zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung einer stratifizierten Cox-Regression geschätzt.</p> <p><b>Datenschnitt</b></p> <p>23. Februar 2024</p>
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (7-9)</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und erfolgte methodisch transparent. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

## Teilpopulation A

### Gesamtüberleben

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 147) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 153) <sup>a</sup>
<b>Patienten mit Ereignis Tod, n (%)</b>		
Gesamt	5 (3,4)	7 (4,6)
Tod aufgrund einer Progression oder eines unerwünschten Ereignisses (UE)	4 (2,7)	7 (4,6)
Tod aufgrund anderer Ursachen	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Zensierte Patienten, n (%)</b>		
Gesamt	142 (96,6)	146 (95,4)
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Visite	136 (92,5)	135 (88,2)
Studienabbruch	6 (4,1)	11 (7,2)
Median (Monate) [95 %-KI] <sup>b</sup>	n.b. [26,81; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
<b>Behandlungseffekt</b>		
HR [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>		0,705 [0,224; 2,224] 0,549
Sensitivitätsanalyse: Zensierung von Tod durch andere Ursachen: HR <sup>e</sup> [95 %-KI]		0,573 [0,168; 1,958]
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation A.</p> <p>b: Die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.</p> <p>c: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mit den stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</p> <p>e: Das HR für die Sensitivitätsanalyse unter Zensierung von Ereignissen, welche nicht auf eine Krankheitsprogression oder UE zurückzuführen war, wurde unter Verwendung einer stratifizierten Cox-</p>		

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 147) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 153) <sup>a</sup>
Regression geschätzt, wobei die Ereignisse „Tod aufgrund anderer Ursachen“ (Competing Risk) als zensierte Beobachtungen behandelt wurden.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im Verumarm mit Tafasitamab in Kombination mit R<sup>2</sup> verstarben in Teilpopulation A fünf Patienten (3,4 %), während 142 Patienten (96,6 %) zensiert wurden. Von den zensierten Patienten lebten 136 Patienten (92,5 %) zum Zeitpunkt der letzten Visite und sechs Patienten (4,1 %) brachen die Studie ab. Im Kontrollarm mit Placebo + R<sup>2</sup> verstarben sieben Patienten (4,6 %) und 146 Patienten (95,4 %) wurden zensiert. Insgesamt 135 Patienten (88,2 %) lebten zum Zeitpunkt der letzten Visite und elf Patienten (7,2 %) brachen die Studie ab.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde weder im Verumarm (95 %-KI = [26,81; n.b.]) noch im Kontrollarm erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Das HR für den Vergleich beider Arme betrug 0,705 (95 %-KI = [0,224; 2,224]) bei einem p-Wert von 0,549. Anhand einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, ergab sich ein HR von 0,573 (95 %-KI = [0,168; 1,958]; Abbildung 4-3). Insgesamt konnte für die Teilpopulation A somit keine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> gezeigt werden (Abbildung 4-2).

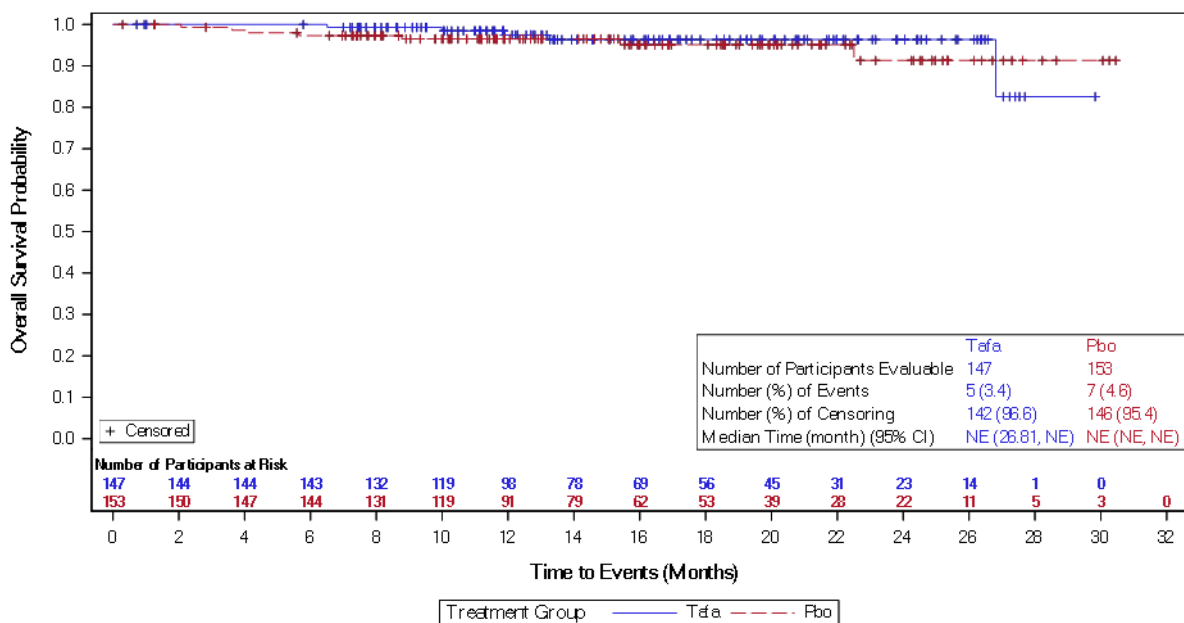


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

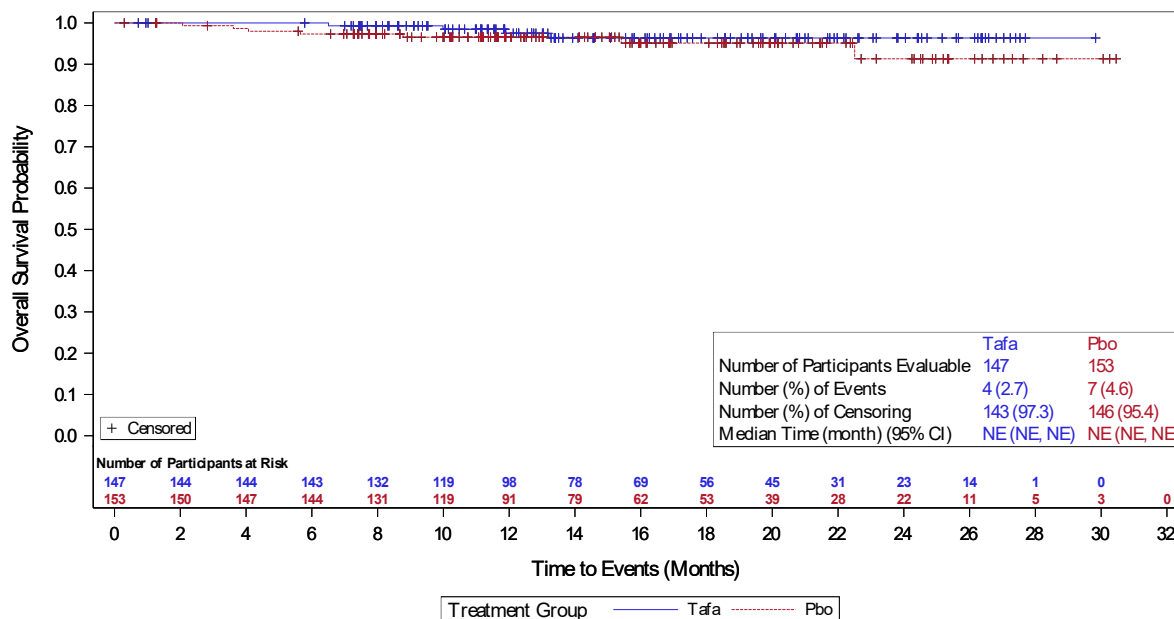


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

## Teilpopulation B

### Gesamtüberleben

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND)

	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122) <sup>a</sup>
<b>Patienten mit Ereignis Tod, n (%)</b>		
Gesamt	10 (7,9)	16 (13,1)
Tod aufgrund einer Progression oder eines unerwünschten Ereignisses (UE)	7 (5,6)	16 (13,1)
Tod aufgrund anderer Ursachen	3 (2,4)	0 (0,0)
<b>Zensierte Patienten, n (%)</b>		
Gesamt	116 (92,1)	106 (86,9)
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Visite	108 (85,7)	94 (77,0)
Studienabbruch	8 (6,3)	12 (9,8)
Median (Monate) [95 %-KI] <sup>b</sup>	n.b. [27,93; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
<b>Behandlungseffekt</b>		

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 126) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 122) <sup>a</sup>
HR [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>	0,508 [0,224; 1,154]	0,0992
Sensitivitätsanalyse: Zensierung von Tod durch andere Ursachen: HR <sup>e</sup> [95 %-KI]	0,347 [0,136; 0,890]	
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation B.</p> <p>b: Die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.</p> <p>c: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mit dem stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</p> <p>e: Das HR für die Sensitivitätsanalyse unter Zensierung von Ereignissen, welche nicht auf eine Krankheitsprogression oder UE zurückzuführen war, wurde unter Verwendung einer stratifizierten Cox-Regression geschätzt, wobei die Ereignisse „Tod aufgrund anderer Ursachen“ (Competing Risk) als zensierte Beobachtungen behandelt wurden.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Verumarm der Teilpopulation B mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> verstarben 10 Patienten (7,9 %). Die Anzahl der zensierten Patienten betrug 116 (92,1 %). Von den zensierten Patienten lebten 108 Patienten (85,7 %) zum Zeitpunkt der letzten Visite und acht Patienten (6,3 %) brachen die Studie ab. Im Kontrollarm mit Placebo + R<sup>2</sup> verstarben 16 Patienten (13,1 %). Die Anzahl der zensierten Patienten betrug 106 (86,9 %), von denen 94 Patienten (77,0 %) zum Zeitpunkt der letzten Visite lebten und zwölf Patienten (9,8 %) die Studie abbrachen.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde weder im Verumarm (95 %-KI = [27,93; n.b.]) noch im Kontrollarm erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Das HR betrug 0,508 (95 %-KI = [0,224; 1,154]) mit einem p-Wert von 0,0992. Anhand einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, ergab sich ein HR von 0,347 (95 %-KI = [0,136; 0,890]; siehe auch Abbildung 4-5).

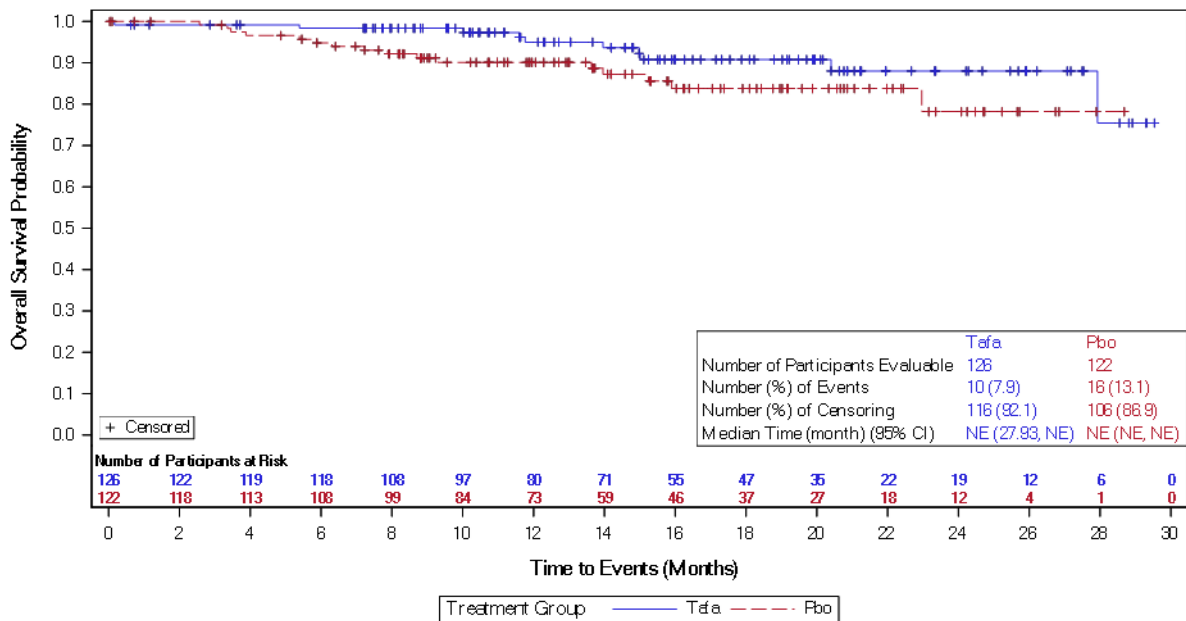


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND)

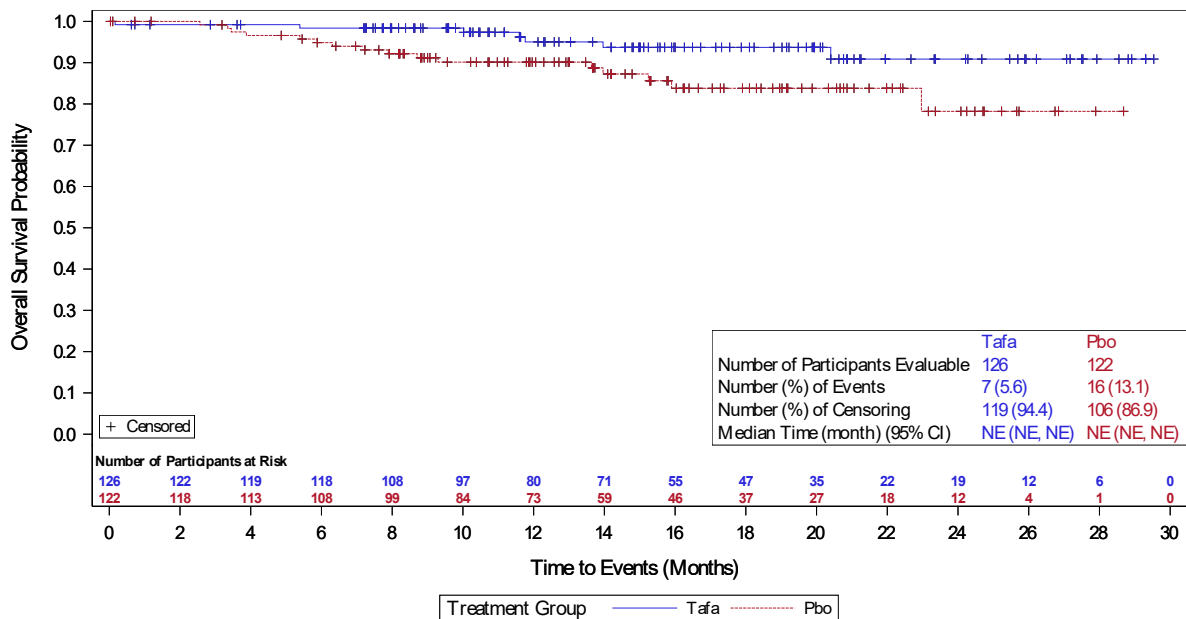


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

*Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen*

*quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts PFS – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Das PFS ist definiert als die Zeitspanne beginnend am Tag der Randomisierung bis zum Tag der ersten beobachteten Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Eine Krankheitsprogression wurde gemäß der Bewertungskriterien nach Lugano von 2014 bestimmt (11). Das PFS wird operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch den Prüfarzt und</li> <li>• PFS erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee.</li> </ul> <p>Als Datum der letzten adäquaten Tumorbeurteilung wurde das Datum des letzten Ansprechens (CR, PR oder unveränderte Erkrankung) festgelegt. In diesem Fall wurde das Datum der letzten Tumorbeurteilung herangezogen. Wurde das Event nach Versäumnis eines Bewertungstages festgestellt, wurde gemäß der Lugano-Klassifikation der Zeitpunkt der tatsächlichen Feststellung des Events verwendet (11).</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird der Endpunkt getrennt für die beiden Teilpopulationen FAS Teilpopulation A und FAS Teilpopulation B analysiert und dargestellt (siehe Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben oder Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Behandlungsarmen entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung. Diese Unterteilung entspricht den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet (10).</p> <p><b>Zensurierung</b></p> <p>Wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression beobachtet, wurde der Patient zum letzten bekannten Datum, an dem eine Tumorbeurteilung (vor dem Datum des Datenschnitts) stattfand, zensiert. Fand nach Studienbeginn keine gültige Tumorbeurteilung statt, wurde der Patient zum Datum der Randomisierung zensiert. Brach der Patient die Studie ab, wurde der Patient zum letzten bekannten Datum, an dem eine Tumorbeurteilung (vor dem Datum des Datenschnitts) stattfand, zensiert. Begann ein Patient eine neue Therapie zur Behandlung des FL, wurde er zum Datum der letzten Tumorbeurteilung vor Therapiebeginn zensiert. Trat ein Todesfall oder eine Krankheitsprogression nach zwei oder mehr verpassten oder nicht-adäquaten Beurteilungen auf, erfolgte die Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung mit dokumentiertem Krankheitsstatus (CR, PR oder unveränderte Erkrankung).</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit Ereignis angegeben.</p> <p>Das mediane PFS (in Monaten) wird zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI aufgeführt. Für die Abschätzung des Behandlungseffekts werden das HR inklusive des zugehörigen 95 %-KI und des p-Werts dargestellt.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven werden für beide Teilpopulationen dargestellt.</p> <p><b>Statistische Analyse</b></p> <p>Die statistischen Analysen wurden für beide Teilpopulationen getrennt durchgeführt. Das mediane PFS wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mit der Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet. Das HR zwischen den</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>beiden Behandlungsarmen wurde anhand des stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Der p-Wert wurde mit den stratifiziertem Log-rank-Test berechnet. Für das HR und den p-Wert wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• POD24 (ja, nein) und</li> <li>• Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja, nein).</li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b> 23. Februar 2024</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quellen: (7-9, 11)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Das PFS wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Komitee bewertet. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und erfolgte methodisch transparent. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

## Teilpopulation A

### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 147) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153) <sup>a</sup>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>		
Gesamt	30 (20,4)	53 (34,6)
Krankheitsprogression	28 (19,0)	51 (33,3)
Tod	2 (1,4)	2 (1,3)
<b>Zensierte Patienten, n (%)</b>		
Gesamt	117 (79,6)	100 (65,4)
Keine Beurteilung zur Baseline	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Beurteilung nach Studienbeginn	2 (1,4)	5 (3,3)
Fortlaufend <sup>b</sup>	100 (68,0)	74 (48,4)
Studienabbruch	3 (2,0)	3 (2,0)
Beginn einer neuen Behandlung	11 (7,5)	17 (11,1)
Tod oder Krankheitsprogression nach ≥ 2 verpassten Terminen	1 (0,7)	1 (0,7)
Medianes PFS (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup>	n.b. [19,22; n.b.]	20,73 [14,98; n.b.]
<b>Behandlungseffekt</b>		
HR <sup>d</sup> [95 %-KI]	0,441 [0,279; 0,699]	
p-Wert <sup>e</sup>	0,0004	

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 147) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 153) <sup>a</sup>
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation A.</p> <p>b: Fortlaufend ohne PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Datenschnitt 23. Februar 2024).</p> <p>c: Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.</p> <p>d: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt.</p> <p>e: Der p-Wert wurde mit dem stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In Tabelle 4-28 sind die Ergebnisse des Endpunkts PFS, erhoben durch das IRC, für die FAS Teilpopulation A dargestellt. Im Verumarm wurde bei 30 Patienten (20,4 %) ein Ereignis beobachtet, wobei davon 28 Patienten (19,0 %) eine Krankheitsprogression erlitten und zwei Patienten (1,4 %) verstarben. Insgesamt wurden 117 Patienten (79,6 %) zensiert. Im Kontrollarm wurde bei 53 Patienten (34,6 %) ein Ereignis beobachtet, davon erlitten 51 Patienten (33,3 %) eine Krankheitsprogression und zwei Patienten (1,3 %) verstarben. Im Kontrollarm wurden 100 Patienten (65,4 %) zensiert. Das mediane PFS wurde im Verumarm nicht erreicht (95 %-KI = [19,22; n.b.]) und lag im Kontrollarm bei 20,73 Monaten (95 %-KI = [14,98; n.b.]). Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber der Behandlung mit Placebo + R<sup>2</sup> festgestellt werden (HR = 0,441; (95 %-KI = [0,279; 0,699]); p = 0,0004).

Die Ergebnisse des Endpunkts PFS, erhoben durch den Prüfarzt, für die FAS Teilpopulation A sind in Anhang 4-G dargestellt. Das HR lag bei 0,404 (95 %-KI = [0,263; 0,620]), mit einem p-Wert von < 0,0001. Damit wird der statistisch signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + R<sup>2</sup> bestätigt.

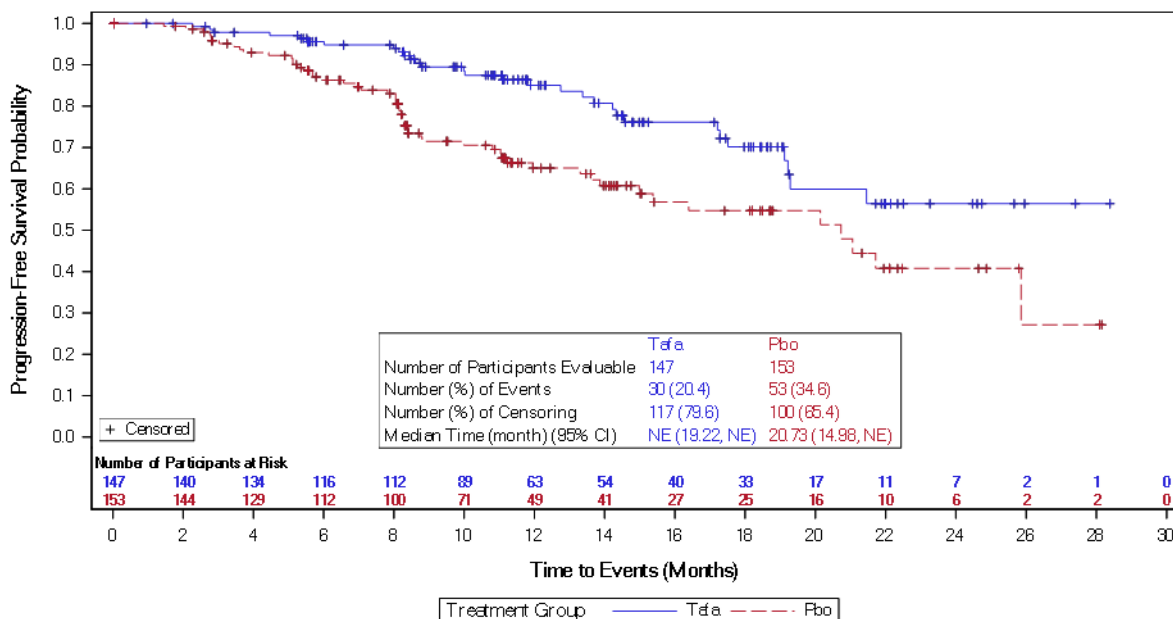


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

## Teilpopulation B

### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND)

	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122) <sup>a</sup>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>		
Gesamt	29 (23,0)	58 (47,5)
Krankheitsprogression	23 (18,3)	52 (42,6)
Tod	6 (4,8)	6 (4,9)
<b>Zensierte Patienten, n (%)</b>		
Gesamt	97 (77,0)	64 (52,5)
Keine Beurteilung zur Baseline	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Beurteilung nach Studienbeginn	5 (4,0)	3 (2,5)
Fortlaufend <sup>b</sup>	79 (62,7)	51 (41,8)
Studienabbruch	3 (2,4)	2 (1,6)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 126) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 122) <sup>a</sup>
Beginn einer neuen Behandlung	10 (7,9)	7 (5,7)
Tod oder Krankheitsprogression nach ≥ 2 verpassten Terminen	0 (0,0)	1 (0,8)
Medianes PFS (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup>	n.b. [18,27; n.b.]	14,52 [9,92; 16,62]
<b>Behandlungseffekt</b>		
HR <sup>d</sup> [95 %-KI]	0,354 [0,220; 0,570]	
p-Wert <sup>e</sup>	<0,0001	
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation B.</p> <p>b: Fortlaufend ohne PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Datenschnitt 23. Februar 2024).</p> <p>c: Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.</p> <p>d: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt.</p> <p>e: Der p-Wert wurde mit dem stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Verumarm unter Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> wurde bei 29 Patienten (23,0 %) ein Ereignis beobachtet, wobei 23 Patienten (18,3 %) eine Krankheitsprogression, erhoben durch ein IRC, erlitten und sechs Patienten (4,8 %) verstarben. Im Verumarm wurden 97 Patienten (77,0 %) zensiert. Im Kontrollarm mit Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 58 Patienten (47,5 %) ein Ereignis beobachtet. Davon erlitten 52 Patienten (42,6 %) im Kontrollarm eine Krankheitsprogression und sechs Patienten (4,9 %) verstarben. Im Kontrollarm wurden 64 Patienten (52,5 %) zensiert. Die mediane Zeit des PFS wurde im Verumarm nicht erreicht (95 %-KI = [18,27; n.b.]) und lag im Kontrollarm bei 14,52 Monaten (95 %-KI = [9,92; 16,62]). Das HR lag bei 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]), mit einem p-Wert von < 0,0001. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + R<sup>2</sup> vor.

Im Anhang 4-G sind die Ergebnisse für den Endpunkt PFS, bewertet vom Prüfarzt, dargestellt. Auch in dieser Analyse konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber der Behandlung mit Placebo + R<sup>2</sup> gezeigt werden. Das HR betrug 0,436 (95 %-KI = [0,289; 0,657]), mit einem p-Wert von < 0,0001, was einen statistisch signifikanten Vorteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> darstellt. Das Ergebnis bestätigt die durch ein IRC erhobenen Daten.

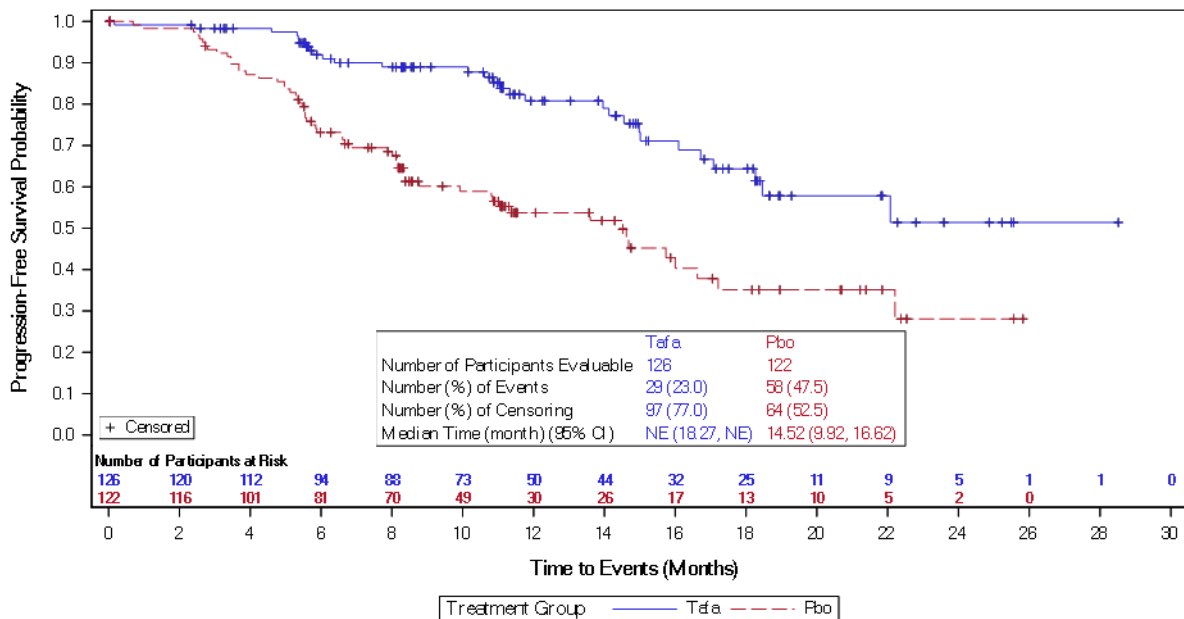


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS, erhoben durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (engl. time to next treatment, TTNT) ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Start einer neuen systemischen Therapie zur Behandlung des follikulären Lymphoms oder dem Tod der Patienten (jeglicher Ursache einschließlich Krankheitsprogression, Toxizität der Behandlung und Präferenz des Patienten), je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den Studienverlauf: beginnend mit dem Zeitpunkt der Randomisierung, in der Behandlungsphase, bis zum Ende der Behandlung, sowie in der Nachbeobachtungsphase. Die Erhebung war unabhängig vom Anlass des nachfolgenden Therapiebeginns. Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt ausgewertet.</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird der Endpunkt getrennt für die beiden Patientenpopulationen FAS Teilpopulation A und FAS Teilpopulation B analysiert und dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Behandlungsarmen entsprechen der zum Zeitpunkt der Randomisierung festgelegten Zuteilung. Diese Unterteilung entspricht den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p><b>Zensierung</b></p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 23. Februar 2024 kein Ereignis festgestellt wurde, wurden zum Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitts zensiert.</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit Ereignis angegeben.</p> <p>Die mediane TTNT (in Monaten) wird zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI aufgeführt. Für die Abschätzung des Behandlungseffekts werden das HR inklusive des zugehörigen 95 %-KI und des p-Werts dargestellt.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven werden für beide Teilpopulationen dargestellt.</p> <p><b>Statistische Analyse</b></p> <p>Die statistischen Analysen wurden für beide Teilpopulationen getrennt durchgeführt. Die mediane Zeit bis zur nächsten notwendigen Behandlung wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mit der Methode nach Brookmeyer- und Crowley (log-log-Transformation) berechnet. Das HR zwischen den beiden Gruppen wurde anhand des stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Der p-Wert wurde mit dem stratifizierten Log-rank-Test berechnet. Für das HR und den p-Wert wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• POD24 (ja, nein)</li> <li>• Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja, nein)</li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b></p> <p>23. Februar 2024</p>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Quellen: (7-9)
----------------

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und erfolgte methodisch transparent. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

## Teilpopulation A

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 147) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153) <sup>a</sup>
<b>Patienten mit Beginn einer neuen Therapie oder Tod, n (%)</b>		
Gesamt	25 (17,0)	45 (29,4)
Beginn einer neuen Therapie	20 (13,6)	42 (27,5)
Tod	5 (3,4)	3 (2,0)
<b>Zensierte Patienten, n (%)</b>		
Gesamt	122 (83,0)	108 (70,6)
Kein Beginn einer neuen Therapie	122 (83,0)	108 (70,6)
Mediane TTNT (Monate) [95 %-KI] <sup>b</sup>	n.b. [26,81; n.b.]	28,81 [20,73; n.b.]
<b>Behandlungseffekt</b>		
HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	0,515 [0,315; 0,844]	
p-Wert <sup>d</sup>	0,0073	
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation A.  b: Die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.  c: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt.  d: Der p-Wert wurde mit dem stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Verumarm mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> wurde bei 25 Patienten (17,0 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 20 Patienten (13,6 %) eine neue Therapie und fünf Patienten (3,4 %) verstarben. Insgesamt wurden 122 Patienten (83,0 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des follikulären Lymphoms (FL). Im Kontrollarm mit Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 45 Patienten (29,4 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen

42 Patienten (27,5 %) eine neue Therapie und drei Patienten (2,0 %) verstarben. Es wurden 108 Patienten (70,6 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des FL.

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie wurde im Verumarm noch nicht erreicht (95 %-KI = [26,81; n.b.]), während sie im Kontrollarm 28,81 Monate betrug (95 %-KI = [20,73; n.b.]). Das HR lag bei 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]), mit einem p-Wert von 0,0073. Für die FAS Teilpopulation A konnte somit eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie zur Behandlung des FL zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + R<sup>2</sup> gezeigt werden (Abbildung 4-9).

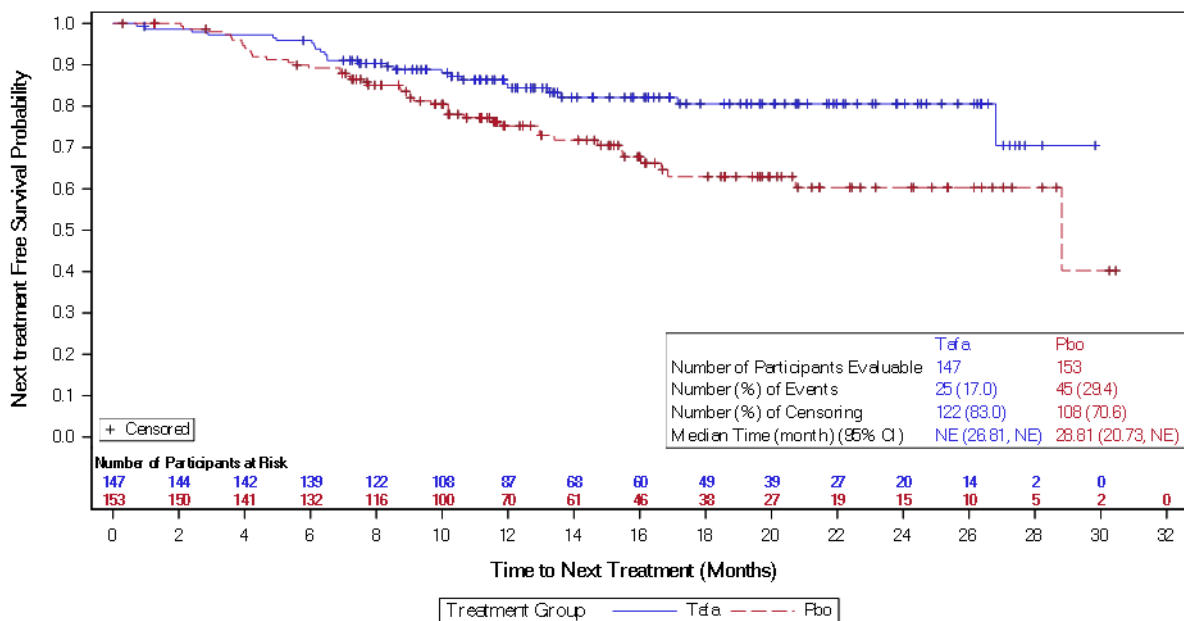


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation A (inMIND)

**FAS Teilpopulation B*****Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie***

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 126) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 122) <sup>a</sup>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b>		
Gesamt	22 (17,5)	44 (36,1)
Beginn einer neuen Therapie	16 (12,7)	36 (29,5)
Tod	6 (4,8)	8 (6,6)
<b>Zensierte Patienten, n (%)</b>		
Gesamt	104 (82,5)	78 (63,9)
Kein Beginn einer neuen Therapie	104 (82,5)	78 (63,9)
Mediane TTNT (Monate) [95 %-KI] <sup>b</sup>	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [13,96; n.b.]
<b>Behandlungseffekt</b>		
HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	0,390 [0,232; 0,659]	
p-Wert <sup>d</sup>	0,0003	
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation B.</p> <p>b: Die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.</p> <p>c: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mit dem stratifizierten Log-rank-Test berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Verumarm mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> wurde bei 22 Patienten (17,5 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 16 Patienten (12,7 %) eine neue Therapie und sechs Patienten (4,8 %) verstarben. Insgesamt wurden 104 Patienten (82,5 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des FL. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie wurde im Verumarm nicht erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Im Kontrollarm mit Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 44 Patienten (36,1 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 36 Patienten (29,5 %) eine neue Therapie und acht Patienten (6,6 %) verstarben. Es wurden 78 Patienten (63,9 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des FL. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie wurde im Kontrollarm ebenfalls nicht erreicht (95 %-KI = [13,96; n.b.]).

Das HR lag bei 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]), mit einem p-Wert von 0,0003, was einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer Therapie mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + R<sup>2</sup> darstellt. Für die Patienten der Teilpopulation B, die bereits mehr als zwei Vortherapien erhalten haben, konnte durch die Kombinationstherapie mit Tafasitamab eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie gezeigt werden (Abbildung 4-10).

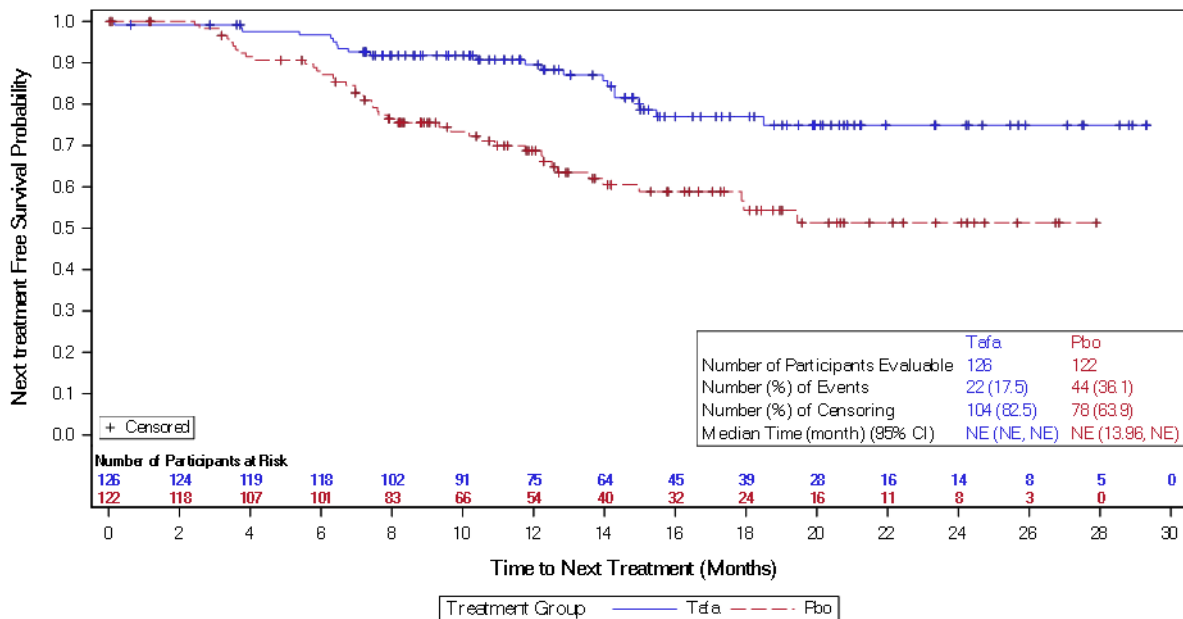


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch den Prüfarzt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS Teilpopulation B (inMIND)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.4 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mithilfe des „European Quality of Life-Five Dimensions“ (EQ-5D) mit einer visuellen Analogskala (VAS) untersucht. Der Endpunkt wurde wiederholt über den Verlauf der Studie zu Beginn jedes Zyklus innerhalb der Behandlungsphase, zum Ende der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase (Efficacy Follow-Up) erhoben. Der EQ-5D VAS ist ein standardisiertes, patientenberichtetes Messinstrument bestehend aus einem deskriptiven und einem visuellen Teil. Im deskriptiven Teil wurden Fragen zu Mobilität, Selbstfürsorge, Gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression der Patienten beantwortet. Im visuellen Teil bewerteten die Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS) ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100. Dabei stellt der Wert 0 den schlecht möglichsten und der Wert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand dar. Die deskriptive Statistik wurde gemäß der EQ-5D VAS-Anleitung der EuroQol Forschungsstiftung für die Analoge Skala gemeldet. Bei jeder Behandlung oder Visite wurden die Ergebnisse jeden Levels, insbesondere potenzielles Vorkommen von schweren bis extremen Problemen für jede Frage analysiert und ausgewertet.</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Der EQ-5D VAS wurde für das FAS ausgewertet und wird im vorliegenden Nutzendossier entsprechend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführt.</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Die Veränderung zur Baseline und die prozentuale Änderung zur Baseline wurden über den Verlauf der Studie für beide Behandlungsarmen untersucht und dargestellt. Die Baseline wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments. Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung erfolgt pro Visite.</p> <p><b>Datenschnitt</b></p> <p>23. Februar 2024</p>
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (7-9)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Die Erhebung des Gesundheitszustands anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-Five Dimensions (EQ-5D) erfolgte in der Studie inMIND verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren bis zum Zeitpunkt der primären Analyse hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Instrument gilt als etabliert und valide zur Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Die Rücklaufquoten betragen bereits vor dem Ende der Behandlung weniger als 70 %. Gemäß Methodenpapier des IQWiG steigt mit steigendem Anteil fehlender Werte das Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten der Studie basieren. Dies gilt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist (42). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial nach dem Ende der Behandlung auszugehen, weshalb die Ergebnisse nicht getrennt nach Teilpopulationen analysiert wurden, sondern nur ergänzend im Dossier für das FAS dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

### Gesamtpopulation (FAS)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EQ-5D VAS (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	264	264
Mittel (SD)	72,5 (18,15)	73,6 (19,13)
Median [Min; Max]	78,5 [11; 100]	80,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	217	207
Mittel (SD)	73,2 (17,67)	75,3 (15,66)
Median [Min; Max]	77,0 [0; 100]	80,0 [30; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-0,0 (5,45)	0,1 (5,25)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (8)		

Der mittlere Skalenwert lag zur Baseline bei 72,5 Punkten (SD = 18,15) im Verumarm unter der Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> und bei 73,6 Punkten (SD = 19,13) im Kontrollarm unter der Behandlung mit Placebo + R<sup>2</sup>. Der letztmalige Zeitpunkt mit einer Rücklaufquote von über 70 % war die Erhebung zu Zyklus 6, Tag 1. Dort lag der mittlere Skalenwert im Verumarm bei 73,2 Punkten (SD = 17,67) und bei 75,3 Punkten (SD = 15,66) im Kontrollarm (siehe Anhang 4-G). Die mittlere Veränderung relativ zur Baseline entsprach 0,0 Punkte (5,45 %) im Verumarm und 0,1 Punkten (5,25 %) im Kontrollarm.

Insgesamt war somit keine deutliche Veränderung des Gesundheitszustandes über den Studienverlauf erkennbar. Auch zwischen den Behandlungsarmen ließ sich ein relativ gleichbleibender Gesundheitszustand beobachten (Abbildung 4-11). Der Gesundheitszustand

der Patienten zeigte sich unter der Behandlung mit Tafasitamab und R<sup>2</sup> im Vergleich zur Therapie mit R<sup>2</sup> unverändert.

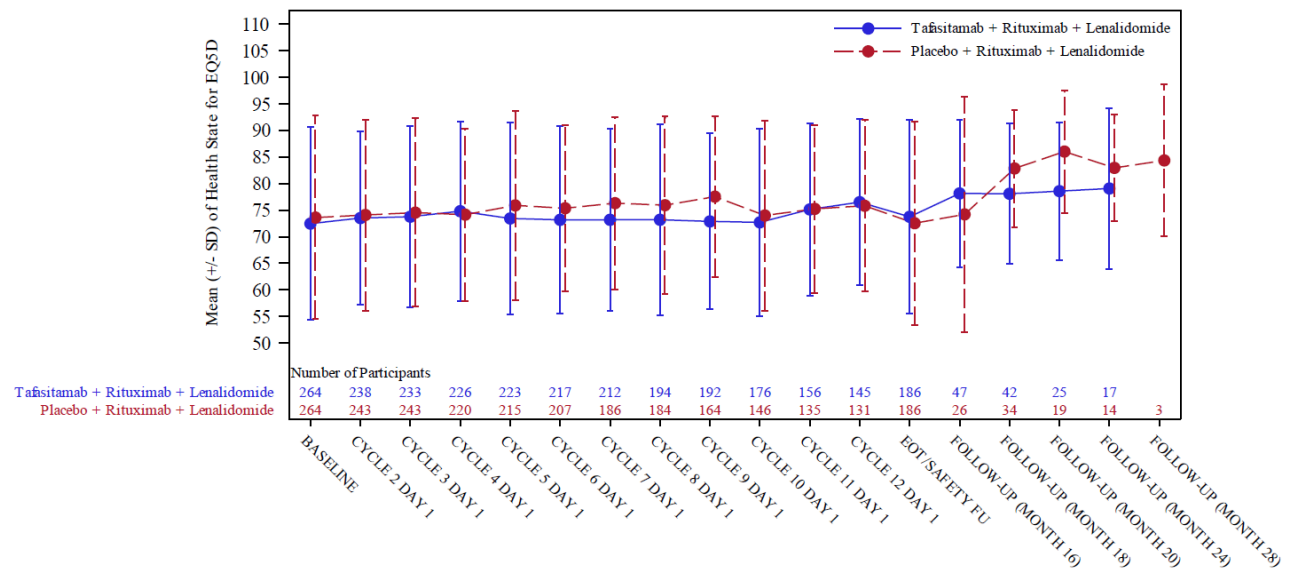


Abbildung 4-11: Liniendiagramm der mittleren Skalenwerte für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.5 Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und -Items) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)) – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Die Symptomlast der Patienten wurde innerhalb der Studie inMIND mithilfe des standardisierten, patientenberichteten Messinstruments EORTC QLQ-C30 (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) untersucht. Der Endpunkt wurde wiederholt über den Verlauf der Studie zu Beginn jedes Zyklus innerhalb der Behandlungsphase, zum Ende der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase (Efficacy Follow-Up) erhoben. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen 30 Fragen umfassenden Fragebogen der Multi-Element-Skalen und Ein-Punkt-Messungen beinhaltet. Er beinhaltet 5 Funktionsskalen, 3 Symptomskalen, 2 Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand und 6 Fragen zu Einzelelementen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Patienten beurteilten ihr Symptommiveau anhand einer Likert-Skala mit 4 Antwortmöglichkeiten: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (entspricht 1 bis 4 Punkten). Die Auswertung erfolgte gemäß der 3. Edition des Bewertungsbogens (engl. EORTC QLQ-C30 scoring manual) über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen und Items in Werte von 0 bis 100. Je höher die Wertung war, desto höher wurde die Symptomlast bewertet.</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde für das FAS erhoben und wird im vorliegenden Nutzendossier entsprechend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Analysepopulationen und Teilpopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführt.</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Die Veränderung zur Baseline und die prozentuale Änderung zur Baseline wurde über den Verlauf der Studie für beide Behandlungsarme untersucht und dargestellt. Die Baseline wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p><b>Datenschnitt</b></p> <p>23. Februar 2024</p>
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (7-9)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Die Erhebung des Gesundheitszustands anhand der Symptomskalen des European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erfolgte in der Studie inMIND verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren bis zum Zeitpunkt der primären Analyse hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Instrument gilt als etabliert und valide zur Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Die Rücklaufquoten betragen zum Ende der Behandlung weniger als 70 %. Gemäß Methodenpapier des IQWiG steigt mit steigendem Anteil fehlender Werte das Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten der Studie basieren. Dies gilt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist (42). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial zum Ende der Behandlung auszugehen, weshalb die Ergebnisse nicht getrennt nach Teilpopulationen analysiert wurden, sondern nur ergänzend im Dossier für das FAS dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und -Items) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

### Gesamtpopulation (FAS)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Fatigue)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 - Fatigue (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	27,0 (23,43)	26,9 (24,71)
Median [Min; Max]	22,0 [0; 100]	22,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	28,4 (21,11)	29,6 (23,71)
Median [Min; Max]	33,0 [0; 100]	33,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	2,4 (17,66)	3,7 (16,01)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-40 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Übelkeit und Erbrechen)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen (0 - 100 Punkte)</b>		
Mittel (SD)	2,7 (7,91)	2,9 (9,62)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 50]	0,0 [0; 83]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	4,1 (9,86)	3,3 (8,62)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 50]	0,0 [0; 67]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	1,2 (-63,86)	1,0 (-56,84)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-41 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Schmerzen)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (0 - 100 Punkte)</b>		
Baseline		
n	266	267
Mittel (SD)	16,0 (21,06)	17,6 (23,97)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	14,9 (20,80)	13,5 (21,40)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-0,1 (-27,77)	-2,3 (-34,33)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-42 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Dyspnoe)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> <b>(N=273)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> <b>(N=275)</b>
<b>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
N	266	267
Mittel (SD)	14,3 (23,79)	16,0 (24,88)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
N	220	212
Mittel (SD)	14,9 (22,10)	13,8 (22,14)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	1,2 (-31,65)	-0,2 (-55,53)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-43 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Schlaflosigkeit)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> <b>(N=273)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> <b>(N=275)</b>
<b>EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
N	266	267
Mittel (SD)	26,1 (27,86)	25,3 (27,50)
Median [Min; Max]	33,0 [0; 100]	33,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
N	220	212
Mittel (SD)	25,1 (26,94)	22,9 (25,09)
Median [Min; Max]	33,0 [0; 100]	33,0 [0; 100]

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (0 - 100 Punkte)</b>		
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-1,1 (-18,95)	-0,8 (-20,59)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-44 Ergebnisse für den Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Appetitverlust)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	10,2 (23,21)	11,4 (20,45)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	11,8 (20,90)	12,2 (20,40)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	2,3 (-39,29)	1,9 (-43,59)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-45 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Obstipation)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Obstipation (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	9,2 (19,55)	11,4 (20,86)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Obstipation (0 - 100 Punkte)</b>		
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	14,0 (21,29)	18,3 (26,38)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	4,9 (-27,50)	7,0 (-25,78)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-46 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Diarrhö)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	7,0 (14,98)	5,7 (15,00)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 67]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	11,8 (20,42)	13,1 (21,08)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	5,1 (-38,77)	7,3 (-28,00)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-47 Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 (Symptomskala: Finanzielle Schwierigkeiten)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	12,2 (23,34)	12,0 (20,37)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	12,5 (22,94)	11,1 (20,36)
Median [Min; Max]	0,0 [0; 100]	0,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	0,3 (-30,29)	-1,9 (-35,24)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie inMIND mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. In Tabelle 4-39 bis Tabelle 4-47 sind die Ergebnisse der jeweiligen Symptomskalen zur Baseline und zum jeweiligen letzten Erhebungszeitpunkt mit einer Rücklaufquote von über 70 % in beiden Studienarmen dargestellt. Die vollständigen Ergebnisse mit allen Erhebungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgebildet. Ebenfalls sind die mittleren Veränderungen der Skalenwerte relativ zur Baseline angegeben.

Der Gesundheitszustand der Patienten war in beiden Behandlungsarmen in den angegebenen Symptomskalen zur Baseline und über den gesamten Studienverlauf bis zum Ende der Therapie vergleichbar. Auch nach Ende der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups zu Monat 28 blieb der mittlere Skalenwert der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen unverändert. Der Gesundheitszustand der Patienten des FAS wurde durch die Behandlung mit Tafasitamab und R<sup>2</sup> im Vergleich zur Therapie mit R<sup>2</sup> nicht beeinträchtigt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)) – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Die Erhebungen zum EORTC QLQ-C30 bezüglich der Gesundheits- und Lebensqualität wurden analog den Analysen der Endpunkte der Morbidität durchgeführt (siehe Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -Items)). Der Endpunkt wurde wiederholt über den Verlauf der Studie zu Beginn jedes Zyklus innerhalb der Behandlungsphase, zum Ende der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase (Efficacy Follow-Up) erhoben. Gemäß einer früheren Nutzenbewertung in der Indikation des follikulären Lymphoms wurden die fünf Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Diese sind in Abschnitt 4.3.1.3.5 erläutert.</p> <p>Die Patienten beurteilten ihr Funktionsniveau anhand einer Likert-Skala mit vier Antwortmöglichkeiten: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (entspricht 1 bis 4 Punkten). Die Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand umfasst sieben Antwortmöglichkeiten von sehr schlecht (1 Punkt), bis ausgezeichnet (7 Punkte). Die Auswertung erfolgt gemäß der 3. Edition des Bewertungsbogens (engl. EORTC QLQ-C30 scoring manual) über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen und Items in Werte von 0 bis 100. Je höher die Wertung ist, desto höher und damit, umso besser wird das Funktionsniveau bzw. der allgemeine Gesundheitszustand bewertet.</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde für das FAS erhoben und wird im vorliegenden Nutzendossier entsprechend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Analysepopulationen und Teilpopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführt.</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Die Veränderung zur Baseline und die prozentuale Änderung zur Baseline wurde über den Verlauf der Studie für beide Behandlungsarme untersucht und dargestellt. Baseline ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments. Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung erfolgt pro Visite.</p> <p><b>Datenschnitt</b></p> <p>23. Februar 2024</p>
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (7-9)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung der Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Symptomskalen des European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erfolgte über den gesamten Verlauf der Studie (Behandlungsphase und Follow-Up) der Studie inMIND bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren bis zum Zeitpunkt der primären Analyse hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Instrument gilt als etabliert und valide zur Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Die Rücklaufquoten betragen zum Ende der Behandlung weniger als 70 %. Gemäß Methodenpapier des IQWiG steigt mit steigendem Anteil fehlender Werte das Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten der Studie basieren. Dies gilt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist (42). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial zum Ende der Behandlung auszugehen, weshalb die Ergebnisse nicht getrennt nach Teilpopulationen analysiert wurden, sondern nur ergänzend im Dossier für das FAS dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

### Gesamtpopulation (FAS)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> <b>(N=273)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> <b>(N=275)</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	266
Mittel (SD)	68,6 (20,44)	68,6 (21,93)
Median [Min; Max]	67,0 [17; 100]	67,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	69,0 (18,53)	70,9 (17,48)
Median [Min; Max]	67,0 [17; 100]	67,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	0,2 (11,62)	0,8 (11,42)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Körperliche Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> <b>(N=273)</b>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> <b>(N=275)</b>
<b>EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion (0 - 100 Punkte)</b>		
Mittel (SD)	84,7 (17,44)	84,1 (19,54)
Median [Min; Max]	93,0 [0; 100]	93,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	83,1 (18,28)	84,2 (18,01)
Median [Min; Max]	87,0 [13; 100]	87,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-1,8 (0,60)	-1,2 (1,56)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Rollenfunktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	83,1 (22,72)	82,8 (24,72)
Median [Min; Max]	100,0 [0; 100]	100,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	78,6 (23,72)	80,5 (24,95)
Median [Min; Max]	83,0 [0; 100]	83,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-4,1 (2,26)	-4,0 (4,44)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Emotionale Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	265	267
Mittel (SD)	79,2 (19,04)	79,2 (19,03)
Median [Min; Max]	83,0 [0; 100]	83,0 [8; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	80,5 (18,50)	82,5 (19,53)
Median [Min; Max]	83,0 [25; 100]	92,0 [17; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-0,2 (3,03)	3,4 (8,97)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala: Kognitive Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	266
Mittel (SD)	88,0 (19,06)	87,0 (17,25)
Median [Min; Max]	100,0 [0; 100]	100,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	84,2 (17,45)	85,1 (18,13)
Median	83,0	83,0

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (0 - 100 Punkte)</b>		
[Min; Max]	[17; 100]	[0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-4,6 (0,07)	-1,1 (0,33)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (Funktionskala: Soziale Funktion)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N=273)	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N=275)
<b>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (0 - 100 Punkte)</b>		
<b>Baseline</b>		
n	266	267
Mittel (SD)	84,7 (19,77)	83,4 (22,50)
Median [Min; Max]	100,0 [17; 100]	100,0 [0; 100]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	220	212
Mittel (SD)	82,5 (20,11)	84,0 (20,33)
Median [Min; Max]	83,0 [17; 100]	100,0 [0; 100]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-2,4 (2,25)	0,8 (10,58)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie inMIND mithilfe der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. In Tabelle 4-50 bis Tabelle 4-55 sind die Ergebnisse der jeweiligen Funktionsskalen zur Baseline und zum jeweiligen letzten Erhebungszeitpunkt mit einer Rücklaufquote über 70 % in beiden Studienarmen dargestellt. Die vollständigen Ergebnisse mit allen Erhebungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgebildet. Ebenfalls sind die mittleren Veränderungen der Skalenwerte relativ zur Baseline angegeben.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten war in beiden Behandlungsarmen in den angegebenen Symptomskalen zur Baseline und über den Verlauf der Studie bis zum Ende der Behandlung vergleichbar. Auch nach Ende der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Follow-

Ups zu Monat 28 blieb der mittlere Skalenwert der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen unverändert. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten des FAS wurde durch die Behandlung mit Tafasitamab und R<sup>2</sup> im Vergleich zur Therapie mit R<sup>2</sup> nicht beeinträchtigt (Abbildung 4-12).

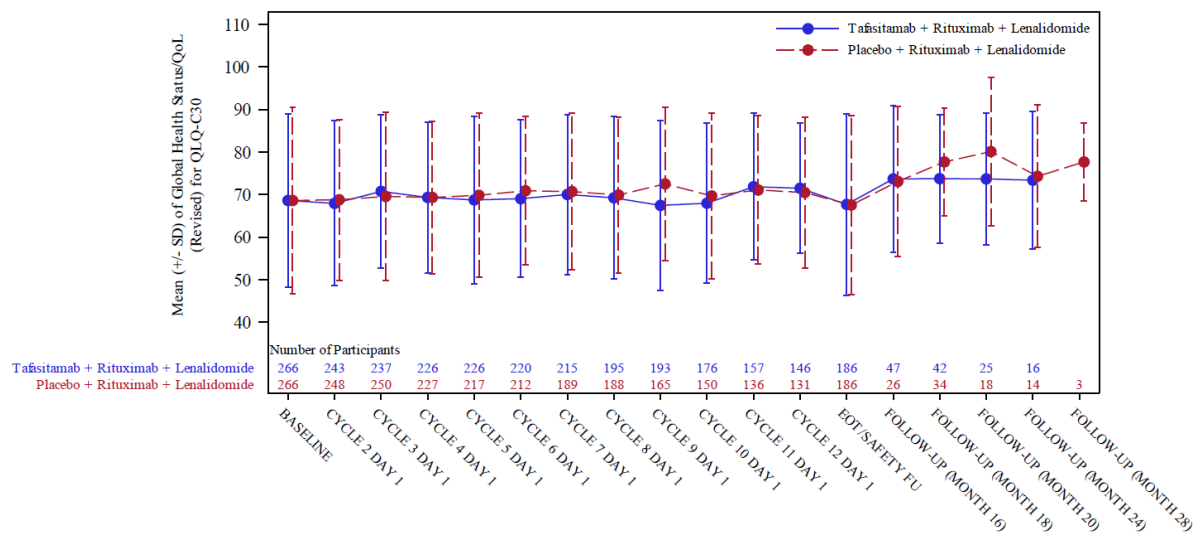


Abbildung 4-12: Liniendiagramm des Mittelwerts für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>Zur Erhebung der Lebensqualität der Patienten wurde für die Studie inMIND der FACT-Lym (engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma) (Version 4) verwendet. Der Endpunkt wurde wiederholt über den Verlauf der Studie zu Beginn jedes Zyklus innerhalb der Behandlungsphase, zum Ende der Behandlung und der Nachbeobachtungsphase (Efficacy Follow-Up) erhoben. Der FACT-Lym umfasst 42 Fragen und 5 Bewertungs-Skalen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>Die Bewertung wurde gemäß der offiziellen Richtlinie des FACT-Lym Scoring 2005 durchgeführt. Zur Berechnung des Gesamtscores wurden die Werte jeder Subskala aufsummiert. Die Summe der einzelnen Unterpunkte wurden mit der Anzahl der Unterpunkte der jeweiligen Skala multipliziert und anschließend durch die Anzahl der beantworteten Unterpunkte geteilt. Daraus ergibt sich die Punktzahl der Sub-Skalen (Berechnung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FACT-Lymphom Trial Outcome Index (TOI)</li> <li>○ FACT-G Gesamtscore</li> <li>○ FACT-Lymphom Gesamtscore</li> </ul> <p>Je höher die erreichte Punktzahl war, desto besser wurde die Lebensqualität eingeschätzt. Die deskriptiven Statistiken wurden sowohl für jede Subskala als auch für die drei Methoden zur Berechnung des Gesamtscores kalkuliert.</p> <p><b>Analysepopulation</b></p> <p>Der FACT-Lym wurde für das FAS erhoben und wird im vorliegenden Nutzendossier entsprechend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Analysepopulationen und Teilpopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführt. Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung erfolgt pro Visite.</p> <p><b>Darstellung</b></p> <p>Die Veränderung zur Baseline erhoben sowie die prozentuale Änderung bei jeder Erhebung wurde für beiden Behandlungsarme über den Verlauf der Studie analysiert und dargestellt. Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und der jeweiligen Standardabweichung erfolgt pro Visite. Die Baseline wurde definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor oder bei der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p><b>Datenschnitt</b></p> <p>23. Februar 2024</p>
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (7-9)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Fragen und Bewertungsskalen des FACT-Lym (engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma ) (Version 4) erfolgte in der Studie inMIND verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung bis zum Zeitpunkt der primären Analyse verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Instrument gilt als etabliert und valide zur Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und methodisch transparent.

Die Rücklaufquoten betragen nach dem Ende der Behandlung weniger als 70 %. Gemäß Methodenpapier des IQWiG steigt mit steigendem Anteil fehlender Werte das Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten der Studie basieren. Dies gilt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist (42). Aufgrund dieser eingeschränkten Datenverfügbarkeit ist von einem erhöhten Verzerrungspotenzial nach dem Ende der Behandlung auszugehen, weshalb die Ergebnisse nicht getrennt nach Teilpopulationen analysiert wurden, sondern nur ergänzend im Dossier für das FAS dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lymphom Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R2 (N=273)</b>	<b>Placebo + R2 (N=275)</b>
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b>		
<b>Baseline</b>		
n	258	261
Mittel (SD)	128,4 (21,81)	128,6 (21,27)
Median [Min; Max]	133,0 [27; 164]	130,0 [47; 166]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	218	206
Mittel (SD)	127,7 (21,90)	130,1 (20,73)
Median [Min; Max]	129,0 [32; 168]	132,0 [55; 168]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-0,3 (1,67)	1,6 (2,43)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-G Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R2 (N=273)</b>	<b>Placebo + R2 (N=275)</b>
<b>FACT-G Gesamtscore</b>		
<b>Baseline</b>		
n	259	262
Mittel (SD)	80,7 (15,04)	80,9 (15,08)
Median [Min; Max]	83,2 [22; 107]	82,4 [30; 108]

	<b>Tafasitamab + R2</b> (N=273)	<b>Placebo + R2</b> (N=275)
<b>FACT-G Gesamtscore</b>		
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	219	207
Mittel (SD)	78,8 (15,78)	81,1 (14,79)
Median [Min; Max]	79,2 [24; 108]	81,0 [33; 108]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	-1,8 (-0,44)	0,2 (1,75)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Tabelle 4-60: Ergebnisse FACT-Lymphom Studienergebnisindex aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

	<b>Tafasitamab + R2</b> (N=273)	<b>Placebo + R2</b> (N=275)
<b>FACT-Lymphom TOI</b>		
<b>Baseline</b>		
n	258	262
Mittel (SD)	89,3 (16,07)	89,8 (15,51)
Median [Min; Max]	92,0 [12; 115]	91,0 [26; 115]
<b>Zyklus 6, Tag 1</b>		
n	218	206
Mittel (SD)	89,2 (16,10)	90,6 (15,09)
Median [Min; Max]	91,0 [17; 116]	92,5 [38; 116]
Mittlere Veränderung relativ zur Baseline, n (%)	0,2 (3,31)	0,5 (2,09)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)		

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie inMIND mithilfe des FACT-Lym erhoben. In Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-60 sind die Ergebnisse der FACT-Lymphom Gesamtscore, FACT-G Gesamtscore und des FACT-Lymphom Studienergebnisindex, die sich aus den jeweiligen Subskalen errechnen lassen zur Baseline und zum jeweiligen letzten Erhebungszeitpunkt mit einer Rücklaufquote von über 70 % in beiden Studienarmen

dargestellt. Die vollständigen Ergebnisse mit allen Erhebungszeitpunkten sind in Anhang 4-G abgebildet

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten war in beiden Behandlungsarmen in den angegebenen Symptomskalen zur Baseline und über den Verlauf der Studie bis zum Ende der Behandlung vergleichbar. Nach Ende der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups zu Monat 28 zeigte sich für den Gesamtscore des FACT-Lymphom im Verumarm ein gleichbleibender Verlauf, wohingegen im Kontrollarm leicht höhere absolute Werte auftreten (Abbildung 4-13). Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen ( $n \leq 17$ ) ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse stark eingeschränkt. Insgesamt zeigen sich keine statistisch belastbaren Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten des FAS scheint insgesamt durch die Behandlung mit Tafasitamab und R<sup>2</sup> im Vergleich zur Therapie mit R<sup>2</sup> nicht beeinträchtigt zu werden.

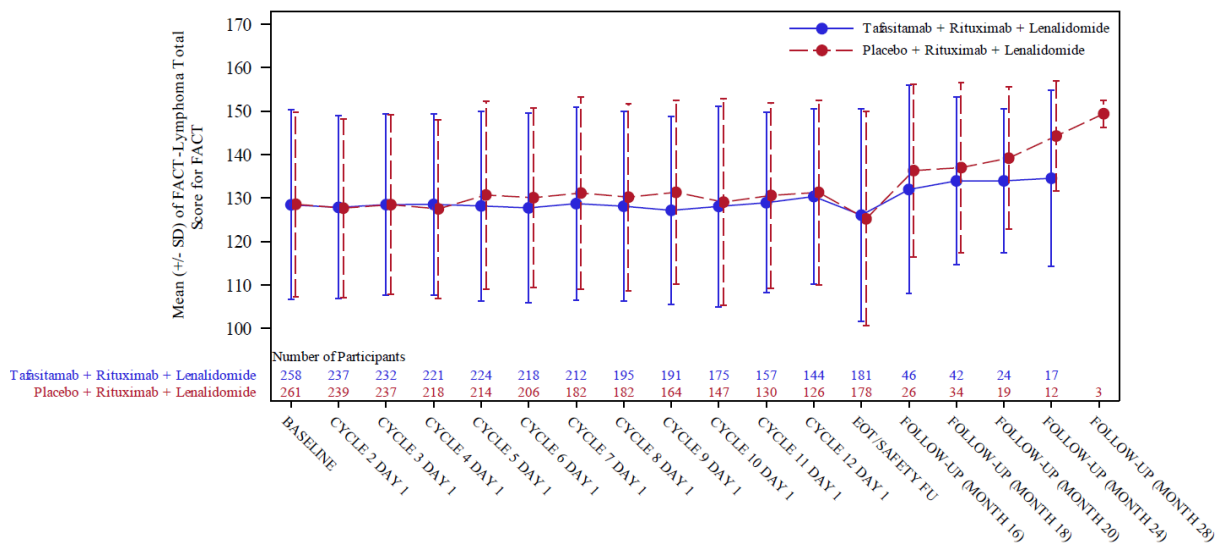


Abbildung 4-13: Liniendiagramm des Mittelwerts für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-Lymphom Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (inMIND)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
inMIND	<p><b>Erhebung</b></p> <p>In der Studie inMIND wurden unerwünschte Ereignisse (UE) ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die Studienteilnehmer bis mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation überwacht oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Ein UE war in der Studie inMIND definiert als jede nachteilige medizinische Erscheinung, die im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Ein UE konnte daher jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormen Laborbefunds), Symptom oder eine Erkrankung (neu aufgetreten oder verschlimmert) sein, das zeitlich mit der Anwendung der Studienbehandlung in Zusammenhang steht. Dazu zählten neue oder verschlimmerte Symptome, Diagnosen oder klinisch relevante Befunde (z. B. Laborwerte, Vitalzeichen), sofern sie nicht durch die Grunderkrankung erklärbar waren. Auch die Verschlechterung bestehender Erkrankungen über das erwartbare Maß hinaus sowie medizinisch relevante Folgen von Wechselwirkungen oder Überdosierungen galten als UE.</p> <p>Nicht als UE gewertet werden fehlende Wirksamkeit, erwartbare Schwankungen chronischer Erkrankungen oder nicht-medizinisch bedingte Krankenhausaufenthalte. Ein UE galt als behandlungsbedingt, wenn es erstmals nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftrat oder sich einen bereits bestehenden Krankheitszustand verschlechterte, und zwar innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. UE, die nach der Einwilligung in die Studie auftraten oder sich verschlimmerten, wurden unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation im elektronisches Fallberichtsformular Case Report Form (eCRF) dokumentiert. Krankheitszustände, die bereits zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie bestanden, wurden im Formular für die Anamnese im eCRF dokumentiert. UE, einschließlich auffälliger Laborwerte, sollten nach Möglichkeit nicht nur als einzelne Symptome oder isolierte Befunde erfasst werden, sondern anhand einer ganzheitlichen medizinischen Diagnose beschrieben werden.</p> <p>UE wurden vom Patienten (oder gegebenenfalls von einer Pflegeperson oder dem gesetzlich bevollmächtigten Vertreter des Patienten) gemeldet. Der Prüfarzt und das qualifizierte Personal waren verantwortlich für die Identifikation, Dokumentation und Aufzeichnung von Ereignissen, die der Definition eines UE oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) entsprachen. Darüber hinaus oblag ihnen die Nachverfolgung aller SUE, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend angesehen wurden. UE wurden auch dokumentiert, wenn sie vom Patienten während des Screening-Prozesses oder zwischen den Visiten gemeldet wurden oder durch körperliche Untersuchungen, Labortests oder andere Bewertungen festgestellt wurden.</p> <p>Alle SUE wurden innerhalb von 24 Stunden aufgezeichnet und dem Sponsor oder einer von ihm</p>

benannten Person gemeldet. Alle gemeldeten UE/SUE wurden bei nachfolgenden Visiten/Kontakten vom Prüfarzt beobachtet. Der Schweregrad von UE wurde gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 bestimmt.

Ein SUE war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis:

- Mit Todesfolge.
- Das lebensbedrohlich ist.
- Das einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert.
- Das zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt.
- Das eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler darstellt.
- Das ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt.

#### **Analysepopulation**

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird der Endpunkt getrennt für die beiden Teilpopulationen SAS Teilpopulation A und SAS Teilpopulation B analysiert und dargestellt (siehe Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben oder Abschnitt 4.2.5.2.3). Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Unterteilung entspricht den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet (10).

#### **Darstellung**

Es wird die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Zusätzlich wird das Odds-Ratio (OR) und Relatives Ratio (RR) einschließlich des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) angegeben.

Es werden die Gesamtraten der UE sowie die Auswertung nach Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. preferred term, PT) für folgende Operationalisierungen der UE dargestellt:

- UE (unabhängig vom Schweregrad)
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund von UE

#### **Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden für beide Teilpopulationen getrennt durchgeführt. Der p-Wert wurde aus dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Die Effektschätzer wurden post hoc berechnet, um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen.

#### **Datenschnitt**

23. Februar 2024

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (7-9)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
inMIND	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Erhebung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse erfolgte verblindet. Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlungszuordnung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. In den Studienunterlagen sind keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte zu finden. Die Darstellung der Ergebnisse ist nachvollziehbar und erfolgte methodisch transparent. Insgesamt wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

### Teilpopulation A

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation A

	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
			OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Patienten mit UE n (%)				
UE	147 (100,0)	152 (99,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,00 [0,99; 1,02]	0,3340
SUE	47 (32,0)	41 (26,8)	1,2 [0,75; 2,05]	1,2 [0,82; 1,65]	0,3980
Nicht-schwere UE	145 (98,6)	150 (98,0)	1,6 [0,25; 10,03]	1,0 [0,98; 1,04]	0,6382
Schwere UE	102 (69,4)	95 (62,1)	1,4 [0,86; 2,26]	1,1 [0,95; 1,32]	0,1792
Therapieabbruch aufgrund von UE	23 (15,6)	14 (9,2)	1,8 [0,90; 3,71]	1,7 [0,91; 3,22]	0,0895
a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In Tabelle 4-63 ist eine Übersicht über die im Studienverlauf aufgetretenen UE für Patienten der Teilpopulation A dargestellt. Im Verumarm, also unter der Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup>, traten bei allen Patienten UE auf. Im Kontrollarm wurden bei 152 Patienten (99,3 %) unerwünschte Ereignisse dokumentiert. SUE wurden im Verumarm bei 47 Patienten (32,0 %) und im Kontrollarm bei 41 Patienten (26,8 %) beobachtet. Schwere UE wurden unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> bei 102 Patienten (69,4 %) und unter Placebo + R<sup>2</sup> bei 95 Patienten (62,1 %) gemeldet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 23 Patienten (15,6 %) im Verumarm und bei 14 Patienten (9,2 %) im Kontrollarm auf. Für die Gesamtraten der UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation A

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	78 (53,1)	80 (52,3)	1,1 [0,68; 1,70]	1,0 [0,84; 1,28]	0,7610
Anämie	17 (11,6)	22 (14,4)	0,8 [0,41; 1,60]	0,8 [0,47; 1,50]	0,5502
Neutropenie	70 (47,6)	61 (39,9)	1,4 [0,90; 2,29]	1,2 [0,95; 1,57]	0,1289
Thrombozytopenie	16 (10,9)	20 (13,1)	0,8 [0,42; 1,68]	0,9 [0,46; 1,58]	0,6201
<b>Augenerkrankungen</b>	12 (8,2)	18 (11,8)	0,6 [0,30; 1,37]	0,7 [0,32; 1,35]	0,2359
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	105 (71,4)	106 (69,3)	1,1 [0,67; 1,83]	1,0 [0,89; 1,19]	0,6933
Obstipation	45 (30,6)	46 (30,1)	1,0 [0,62; 1,66]	1,0 [0,71; 1,42]	0,9701
Diarrhö	55 (37,4)	51 (33,3)	1,2 [0,75; 1,95]	1,1 [0,83; 1,52]	0,4481
Übelkeit	29 (19,7)	22 (14,4)	1,5 [0,81; 2,73]	1,4 [0,83; 2,35]	0,2063
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	82 (55,8)	84 (54,9)	1,0 [0,65; 1,61]	1,0 [0,82; 1,24]	0,9235
Asthenie	17 (11,6)	19 (12,4)	0,9 [0,46; 1,86]	0,9 [0,51; 1,71]	0,8309
Fatigue	31 (21,1)	27 (17,6)	1,2 [0,69; 2,20]	1,2 [0,74; 1,88]	0,4877
Peripheres Ödem	10 (6,8)	20 (13,1)	0,5 [0,23; 1,13]	0,5 [0,26; 1,11]	0,0902
Fieber	24 (16,3)	22 (14,4)	1,2 [0,63; 2,22]	1,2 [0,67; 1,98]	0,6082
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	92 (62,6)	104 (68,0)	0,8 [0,49; 1,26]	0,9 [0,78; 1,08]	0,3085
COVID-19	44 (29,9)	32 (20,9)	1,5 [0,92; 2,58]	1,4 [0,94; 2,08]	0,0953
Pneumonie	17 (11,6)	10 (6,5)	1,9 [0,86; 4,43]	1,8 [0,86; 3,96]	0,1043
Infektion der	8 (5,4)	20 (13,1)	0,4	0,4	0,0245

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Atemwege			[0,18; 0,93]	[0,20; 0,93]	
Infektion der oberen Atemwege	9 (6,1)	17 (11,1)	0,5 [0,24; 1,21]	0,5 [0,25; 1,19]	0,1189
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	45 (30,6)	35 (22,9)	1,5 [0,87; 2,44]	1,3 [0,90; 1,91]	0,1604
Infusionsbedingte Reaktion	22 (15,0)	23 (15,0)	1,0 [0,52; 1,84]	1,0 [0,58; 1,67]	0,9428
<b>Untersuchungen</b>	57 (38,8)	50 (32,7)	1,4 [0,84; 2,21]	1,2 [0,90; 1,65]	0,2039
Neutrophilenzahl vermindert	17 (11,6)	11 (7,2)	1,8 [0,82; 4,10]	1,7 [0,83; 3,51]	0,1430
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	27 (18,4)	46 (30,1)	0,5 [0,31; 0,90]	0,6 [0,40; 0,93]	0,0184
Hypokaliämie	7 (4,8)	18 (11,8)	0,4 [0,15; 0,96]	0,4 [0,18; 0,96]	0,0343
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	64 (43,5)	66 (43,1)	1,0 [0,63; 1,60]	1,0 [0,77; 1,30]	0,9836
Rückenschmerzen	18 (12,2)	10 (6,5)	2,0 [0,89; 4,55]	1,9 [0,89; 3,97]	0,0912
Muskelkrämpfe	27 (18,4)	30 (19,6)	0,9 [0,51; 1,66]	0,9 [0,59; 1,50]	0,7927
Schmerzen in den Extremitäten	17 (11,6)	4 (2,6)	4,9 [1,55; 15,77]	4,6 [1,48; 14,13]	0,0033
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	48 (32,7)	51 (33,3)	1,0 [0,60; 1,57]	1,0 [0,71; 1,35]	0,8951
Kopfschmerzen	17 (11,6)	11 (7,2)	1,6 [0,71; 3,59]	1,5 [0,74; 2,99]	0,2638
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	16 (10,9)	19 (12,4)	0,8 [0,41; 1,70]	0,9 [0,46; 1,61]	0,6284
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	15 (10,2)	15 (9,8)	1,0 [0,46; 2,11]	1,0 [0,49; 2,00]	0,9741
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	61 (41,5)	53 (34,6)	1,3 [0,83; 2,12]	1,2 [0,89; 1,60]	0,2295
Husten	30 (20,4)	27 (17,6)	1,2 [0,66; 2,11]	1,1 [0,71; 1,84]	0,5747
<b>Erkrankungen der Haut und des</b>	83 (56,5)	78 (51,0)	1,2 [0,78; 1,93]	1,1 [0,89; 1,36]	0,3816

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Unterhautgewebes</b>					
Pruritus	25 (17,0)	21 (13,7)	1,3 [0,71; 2,52]	1,3 [0,74; 2,20]	0,3777
Hautausschlag	33 (22,4)	38 (24,8)	0,9 [0,49; 1,47]	0,9 [0,59; 1,34]	0,5695
<b>Gefäßerkrankungen</b>	24 (16,3)	28 (18,3)	0,8 [0,45; 1,55]	0,9 [0,53; 1,41]	0,5663

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle:

Im Folgenden werden diejenigen SOC und PT jeglichen Schweregrads mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben (Tabelle 4-64).

Es wurde im Verumarm bei 27 Patienten (18,4 %) und im Kontrollarm bei 46 Patienten (30,1 %) ein UE innerhalb der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen gemeldet. Das OR lag bei 0,5 (95 %-KI = [0,31; 0,90]) und das RR bei 0,6 (95 %-KI = [0,40; 0,93]). Der p-Wert wurde mit 0,0184 bestimmt. Es liegt somit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> vor.

Innerhalb dieser SOC wurde unter Tafasitamab +R<sup>2</sup> bei 7 Patienten (4,8 %) die PT Hypokaliämie dokumentiert. Ein entsprechendes UE wurde unter Placebo + R<sup>2</sup> bei 18 Patienten (11,8 %) gemeldet. Das OR wurde mit 0,4 (95 %-KI = [0,15; 0,96]) und das RR mit 0,4 (95 %-KI = [0,18; 0,96]) bei einem p-Wert von 0,0343 berechnet. Der statistisch signifikante Vorteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> zeigte sich somit auch für diese PT.

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurde bei 8 Patienten (5,4 %) im Verumarm und bei 20 Patienten (13,1 %) im Kontrollarm die PT Infektion der Atemwege gemeldet. Das OR lag bei 0,4 (95 %-KI = [0,18; 0,93]) und das RR bei 0,4 (95 %-KI = [0,20; 0,93]) und der p-Wert wurde mit 0,0245 ermittelt. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

Innerhalb der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurde bei 17 Patienten (11,6 %) im Verumarm und bei 4 Patienten (2,6 %) in der Kontrollgruppe die PT Schmerzen in den Extremitäten dokumentiert. Das OR lag bei 4,9 (95 %-KI = [1,55; 15,77]) und das RR bei 4,6 (95 %-KI = [1,48; 14,13]). Der p-Wert wurde mit 0,0033 berechnet. Es liegt somit ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab +R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo +R<sup>2</sup> in dieser PT vor.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation A

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo+R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	25 (17,0)	14 (9,2)	2,0 [0,98; 3,93]	1,8 [0,98; 3,36]	0,0547
COVID-19 Pneumonie	8 (5,4)	1 (0,7)	8,7 [1,07; 70,60]	8,1 [0,99; 66,74]	0,0196
Pneumonie	10 (6,8)	4 (2,6)	2,8 [0,85; 9,11]	2,6 [0,85; 8,18]	0,0811

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden diejenigen SUE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben (Tabelle 4-65).

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurde bei 8 Patienten (5,4 %) im Verumarm und bei 1 Patienten (0,7 %) im Kontrollarm ein SUE für die PT COVID-19 Pneumonie gemeldet. Das OR lag bei 8,7 (95 %-KI = [1,07; 70,60]), das RR bei 8,1 (95 %-KI = [0,99; 66,74]) und der p-Wert bei 0,0196. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab +R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo +R<sup>2</sup> in dieser PT.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation A

SOC PT	Tafasitamab +R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	61 (41,5)	54 (35,3)	1,3 [0,83; 2,11]	1,2 [0,89; 1,58]	0,2413
Neutropenie	58 (39,5)	47 (30,7)	1,5 [0,93; 2,42]	1,3 [0,95; 1,77]	0,0987
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3 (2,0)	8 (5,2)	0,4 [0,10; 1,41]	0,4 [0,10; 1,40]	0,1322
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	10 (6,8)	6 (3,9)	1,8 [0,62; 5,10]	1,7 [0,64; 4,63]	0,2794

SOC PT	Tafasitamab +R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 153)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	26 (17,7)	16 (10,5)	1,8 [0,92; 3,46]	1,7 [0,92; 3,04]	0,0819
COVID-19 Pneumonie	8 (5,4)	1 (0,7)	8,7 [1,07; 70,60]	8,1 [0,99; 66,74]	0,0196
Pneumonie	11 (7,5)	3 (2,0)	4,1 [1,12; 15,20]	3,9 [1,10; 13,45]	0,0219
<b>Untersuchungen</b>	18 (12,2)	13 (8,5)	1,6 [0,75; 3,36]	1,5 [0,77; 2,99]	0,2207
Neutrophilenzahl vermindert	11 (7,5)	11 (7,2)	1,1 [0,47; 2,73]	1,1 [0,51; 2,46]	0,7868
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	8 (5,4)	6 (3,9)	1,4 [0,49; 4,07]	1,4 [0,50; 3,96]	0,5097
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (3,4)	9 (5,9)	0,6 [0,19; 1,68]	0,6 [0,20; 1,66]	0,2920

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden diejenigen schweren UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben (Tabelle 4-66).

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurde bei acht Patienten (5,4 %) im Verumarm und bei einem Patienten (0,7 %) im Kontrollarm ein schweres UE für die PT COVID-19-Pneumonie gemeldet. Das OR lag bei 8,7 (95 %-KI = [1,07; 70,60]), das RR bei 8,1 (95 %-KI = [0,99; 66,74]) und der p-Wert bei 0,0196. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab +R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo +R<sup>2</sup> in dieser PT.

Zusätzlich wurde bei elf Patienten (7,5 %) unter Tafasitamab +R<sup>2</sup> und bei drei Patienten (2,0 %) unter Placebo +R<sup>2</sup> ein schweres UE der PT Pneumonie dokumentiert. Das OR wurde mit 4,1 (95 %-KI = [1,12; 15,20]), das RR mit 3,9 (95 %-KI = [1,10; 13,45]) und der p-Wert mit 0,0219 bestimmt. Es zeigt sich demnach ein statistisch signifikanter Nachteil in dieser PT für die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo +R<sup>2</sup>.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT - Teilpopulation A

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo+R <sup>2</sup> (N = 153)
	Patienten mit UE n (%)	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	2 (1,4)	1 (0,7)
Anämie	1 (0,7)	0 (0,0)
Neutropenie	1 (0,7)	1 (0,7)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	0 (0,0)	1 (0,7)
Schwindel	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0 (0,0)	2 (1,3)
Bauchschmerzen	0 (0,0)	1 (0,7)
Diarrhö	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	5 (3,4)	0 (0,0)
Fatigue	1 (0,7)	0 (0,0)
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands	1 (0,7)	0 (0,0)
Fieber	3 (2,0)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Leber, Gallenblase und Gallenwege</b>	2 (1,4)	0 (0,0)
Cholezystitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Cholelithiasis	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	1 (0,7)	0 (0,0)
Serumkrankheit	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	5 (3,4)	2 (1,3)
COVID-19	4 (2,7)	0 (0,0)
COVID-19-Pneumonie	2 (1,4)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	0 (0,0)	1 (0,7)
Urosepsis	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1 (0,7)	0 (0,0)
Lendenwirbelkörperfraktur	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	2 (1,4)	3 (2,0)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0,0)	1 (0,7)
Verlängertes QT-Intervall im EKG	1 (0,7)	0 (0,0)

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 147)	Placebo+R <sup>2</sup> (N = 153)
	Patienten mit UE n (%)	
Neutrophilenzahl vermindert	1 (0,7)	1 (0,7)
Gewichtsabnahme	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Neubildungen, gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	0 (0,0)	1 (0,7)
Bösartige Lungentumorerkrankung	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0 (0,0)	1 (0,7)
Kognitive Störung	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (3,4)	0 (0,0)
Husten	1 (0,7)	0 (0,0)
Lungenembolie	4 (2,7)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	3 (2,0)	3 (2,0)
Allergische Dermatitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Hautausschlag	0 (0,0)	2 (1,3)
Makulopapulöser Ausschlag	3 (2,0)	0 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (0,7)	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,7)	0 (0,0)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:		

In Tabelle 4-66 sind die Ergebnisse der Studie inMIND für die Therapieabbrüche nach SOC und PT deskriptiv dargestellt.

**Teilpopulation B**

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B

	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
UE	125 (98,4)	118 (99,2)	0,5 [0,05; 5,37]	1,0 [0,96; 1,02]	0,5533
SUE	55 (43,3)	48 (40,3)	1,2 [0,70; 1,94]	1,1 [0,81; 1,47]	0,5679
Nicht-schwere UE	123 (96,9)	114 (95,8)	1,3 [0,33; 4,82]	1,0 [0,96; 1,06]	0,7310
Schwere UE	95 (74,8)	96 (80,7)	0,8 [0,41; 1,40]	0,9 [0,82; 1,08]	0,3785
Therapieabbruch aufgrund von UE	22 (17,3)	20 (16,8)	1,1 [0,56; 2,11]	1,1 [0,62; 1,85]	0,8120

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Tabelle 4-68 ist eine Übersicht über die im Studienverlauf aufgetretenen UE für Patienten der Teilpopulation B dargestellt. Im Verumarm traten bei 125 Patienten (98,4 %) UE auf. Im Kontrollarm wurden bei 118 Patienten (99,2 %) UE dokumentiert. SUE wurden im Verumarm bei 55 Patienten (43,3 %) und im Kontrollarm bei 48 Patienten (40,3 %) beobachtet. Schwere UE wurden unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> bei 95 Patienten (74,8 %) und unter Placebo bei 96 Patienten (80,7 %) gemeldet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 22 Patienten (17,3 %) im Verumarm und bei 20 Patienten (16,8 %) im Kontrollarm auf. Für die Gesamtraten der UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Tafasitamab +R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation B

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	83 (65,4)	77 (64,7)	1,1 [0,65; 1,87]	1,0 [0,86; 1,24]	0,7235
Anämie	23 (18,1)	16 (13,4)	1,4 [0,70; 2,84]	1,3 [0,74; 2,43]	0,3362

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Neutropenie	66 (52,0)	63 (52,9)	1,0 [0,63; 1,72]	1,0 [0,80; 1,29]	0,8762
Thrombozytopenie	22 (17,3)	23 (19,3)	0,9 [0,48; 1,78]	0,9 [0,56; 1,58]	0,8107
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	83 (65,4)	64 (53,8)	1,6 [0,97; 2,70]	1,2 [0,99; 1,51]	0,0647
Bauchschmerzen	8 (6,3)	15 (12,6)	0,5 [0,20; 1,20]	0,5 [0,23; 1,18]	0,1119
Obstipation	35 (27,6)	21 (17,6)	1,7 [0,93; 3,18]	1,5 [0,94; 2,49]	0,0856
Diarrhö	48 (37,8)	32 (26,9)	1,7 [0,96; 2,88]	1,4 [0,97; 2,04]	0,0693
Übelkeit	22 (17,3)	16 (13,4)	1,3 [0,66; 2,68]	1,3 [0,70; 2,34]	0,4257
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	76 (59,8)	63 (52,9)	1,3 [0,79; 2,19]	1,1 [0,90; 1,41]	0,2848
Asthenie	19 (15,0)	9 (7,6)	2,1 [0,92; 5,03]	2,0 [0,92; 4,21]	0,0729
Fatigue	29 (22,8)	17 (14,3)	1,6 [0,83; 3,13]	1,5 [0,85; 2,61]	0,1575
Peripheres Ödem	10 (7,9)	15 (12,6)	0,6 [0,26; 1,41]	0,6 [0,30; 1,36]	0,2406
Fieber	31 (24,4)	23 (19,3)	1,3 [0,69; 2,38]	1,2 [0,75; 1,96]	0,4272
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	17 (13,4)	9 (7,6)	1,7 [0,72; 4,15]	1,6 [0,74; 3,63]	0,2167
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	98 (77,2)	79 (66,4)	1,7 [0,95; 2,93]	1,2 [0,99; 1,37]	0,0695
COVID-19	44 (34,6)	32 (26,9)	1,4 [0,79; 2,40]	1,3 [0,85; 1,85]	0,2535
Pneumonie	17 (13,4)	14 (11,8)	1,1 [0,52; 2,43]	1,1 [0,56; 2,18]	0,7689
Infektion der oberen Atemwege	18 (14,2)	13 (10,9)	1,4 [0,65; 3,01]	1,3 [0,69; 2,60]	0,3876
Harnwegsinfektion	9 (7,1)	12 (10,1)	0,7 [0,29; 1,76]	0,7 [0,32; 1,67]	0,4605
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte</b>	38 (29,9)	27 (22,7)	1,5 [0,85; 2,71]	1,4 [0,89; 2,07]	0,1599

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Komplikationen</b>					
Infusionsbedingte Reaktion	22 (17,3)	18 (15,1)	1,3 [0,63; 2,47]	1,2 [0,68; 2,13]	0,5197
<b>Untersuchungen</b>	40 (31,5)	45 (37,8)	0,7 [0,43; 1,26]	0,8 [0,58; 1,16]	0,2709
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	43 (33,9)	34 (28,6)	1,3 [0,73; 2,17]	1,2 [0,80; 1,72]	0,4034
Verminderter Appetit	13 (10,2)	13 (10,9)	0,9 [0,39; 2,04]	0,9 [0,43; 1,89]	0,7848
Hypokaliämie	16 (12,6)	14 (11,8)	1,0 [0,48; 2,26]	1,0 [0,52; 2,06]	0,9212
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	48 (37,8)	37 (31,1)	1,3 [0,76; 2,22]	1,2 [0,84; 1,70]	0,3321
Rückenschmerzen	15 (11,8)	6 (5,0)	2,6 [0,99; 7,01]	2,4 [0,99; 6,07]	0,0461
Muskelkrämpfe	23 (18,1)	18 (15,1)	1,3 [0,66; 2,55]	1,2 [0,71; 2,17]	0,4506
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	45 (35,4)	35 (29,4)	1,3 [0,73; 2,16]	1,2 [0,81; 1,70]	0,4056
Schwindel	14 (11,0)	8 (6,7)	1,6 [0,65; 4,10]	1,6 [0,68; 3,61]	0,2956
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	18 (14,2)	13 (10,9)	1,2 [0,56; 2,66]	1,2 [0,60; 2,37]	0,6059
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	20 (15,7)	11 (9,2)	1,9 [0,87; 4,20]	1,8 [0,88; 3,55]	0,1033
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	52 (40,9)	48 (40,3)	1,0 [0,62; 1,73]	1,0 [0,75; 1,39]	0,8908
Husten	22 (17,3)	24 (20,2)	0,8 [0,44; 1,59]	0,9 [0,51; 1,47]	0,5851
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	70 (55,1)	48 (40,3)	1,8 [1,08; 2,99]	1,4 [1,04; 1,79]	0,0251
Pruritus	19 (15,0)	7 (5,9)	2,9 [1,15; 7,21]	2,6 [1,14; 6,06]	0,0179
Hautausschlag	27 (21,3)	21 (17,6)	1,2 [0,64; 2,32]	1,2 [0,69; 1,97]	0,5583
<b>Gefäßerkrankungen</b>	20 (15,7)	20 (16,8)	0,9 [0,47; 1,83]	0,9 [0,52; 1,66]	0,8184

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Im Folgenden werden diejenigen UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben (Tabelle 4-69).

Es wurde im Verumarm bei 70 Patienten (55,1 %) und im Kontrollarm bei 48 Patienten (40,3 %) ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes gemeldet. Das OR lag bei 1,8 (95 %-KI = [1,08; 2,99] und das RR bei 1,4 (95 %-KI = [1,04; 1,79]). Der p-Wert wurde mit 0,0251 bestimmt. Es liegt somit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> vor.

Innerhalb dieser SOC wurde unter Tafasitamab +R<sup>2</sup> bei 19 Patienten (15,0 %) ein UE der PT Pruritus dokumentiert. Ein entsprechendes UE wurde unter Placebo + R<sup>2</sup> bei sieben Patienten (5,9 %) gemeldet. Das OR wurde mit 2,9 (95 %-KI = [1,15; 7,21] und das RR mit 2,6 (95 %-KI = [1,14; 6,06]) bei einem p-Wert von 0,0179 berechnet. Der statistisch signifikante Nachteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> zeigte sich somit auch für diese PT.

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen wurde bei 15 Patienten (11,8 %) im Verumarm und bei sechs Patienten (5,0 %) im Kontrollarm die PT Rückenschmerzen gemeldet. Das OR lag bei 2,6 (95 %-KI = [0,99; 7,01]) und das RR bei 2,4 (95 %-KI = [0,99; 6,07]) und der p-Wert wurde mit 0,0461 ermittelt. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Nachteil für die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> in dieser PT.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation B

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (6,3)	4 (3,4)	2,0 [0,58; 6,92]	1,9 [0,59; 6,35]	0,2667
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,8)	7 (5,9)	0,1 [0,02; 1,08]	0,1 [0,02; 1,11]	0,0295

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,6)	7 (5,9)	0,3 [0,05; 1,31]	0,3 [0,06; 1,32]	0,0837
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (33,9)	31 (26,1)	1,5 [0,85; 2,58]	1,3 [0,89; 1,95]	0,1668
COVID-19	12 (9,4)	7 (5,9)	1,6 [0,58; 4,25]	1,5 [0,61; 3,74]	0,3692
Pneumonie	11 (8,7)	9 (7,6)	1,2 [0,47; 3,01]	1,2 [0,50; 2,73]	0,7111

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden diejenigen SUE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben (Tabelle 4-70).

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde bei einem Patienten (0,8 %) im Verumarm und bei sieben Patienten (5,9 %) im Kontrollarm ein SUE gemeldet. Das OR lag bei 0,1 (95 %-KI = [0,02; 1,08]), das RR bei 0,1 (95 %-KI = [0,02; 1,11]) und der p-Wert bei 0,0295. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafasitamab +R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo +R<sup>2</sup> in dieser SOC.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Teilpopulation B

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59 (46,5)	63 (52,9)	0,8 [0,50; 1,36]	0,9 [0,71; 1,16]	0,4495
Anämie	7 (5,5)	10 (8,4)	0,6 [0,24; 1,79]	0,7 [0,26; 1,72]	0,3975
Febrile Neutropenie	9 (7,1)	2 (1,7)	4,7 [0,98; 22,45]	4,5 [0,94; 21,06]	0,0359
Neutropenie	53 (41,7)	57 (47,9)	0,8 [0,50; 1,37]	0,9 [0,68; 1,19]	0,4616

SOC PT	Tafasitamab+R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)	Behandlungseffekt		
	Patienten mit UE n (%)		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Thrombozytopenie	12 (9,4)	14 (11,8)	0,8 [0,36; 1,89]	0,8 [0,41; 1,75]	0,6586
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	2 (1,6)	7 (5,9)	0,3 [0,06; 1,31]	0,3 [0,06; 1,32]	0,0856
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (4,7)	7 (5,9)	0,8 [0,26; 2,51]	0,8 [0,28; 2,40]	0,7187
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	43 (33,9)	32 (26,9)	1,4 [0,79; 2,38]	1,2 [0,84; 1,84]	0,2669
COVID-19	11 (8,7)	4 (3,4)	2,6 [0,77; 8,49]	2,4 [0,78; 7,46]	0,1153
Pneumonie	12 (9,4)	11 (9,2)	1,1 [0,44; 2,49]	1,0 [0,48; 2,29]	0,9106
<b>Untersuchungen</b>	11 (8,7)	16 (13,4)	0,6 [0,28; 1,44]	0,7 [0,32; 1,38]	0,2727
Neutrophilenzahl vermindert	8 (6,3)	7 (5,9)	1,1 [0,39; 3,15]	1,1 [0,41; 2,92]	0,8501
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	5 (3,9)	8 (6,7)	0,6 [0,19; 1,88]	0,6 [0,21; 1,84]	0,3808
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	8 (6,3)	6 (5,0)	1,3 [0,45; 3,99]	1,3 [0,47; 3,68]	0,5997
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (3,9)	7 (5,9)	0,7 [0,21; 2,25]	0,7 [0,23; 2,18]	0,5374
<b>Gefäßerkrankungen</b>	2 (1,6)	6 (5,0)	0,3 [0,06; 1,63]	0,3 [0,07; 1,62]	0,1522

a: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden diejenigen schweren UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen beschrieben (Tabelle 4-71).

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurde bei neun Patienten (7,1 %) im Verumarm und bei zwei Patienten (1,7 %) im Kontrollarm ein schweres UE für die PT Febrile Neutropenie gemeldet. Das OR lag bei 4,7 (95 %-KI = [0,98; 22,45]), das RR bei 4,5 (95 %-KI = [0,94; 21,06]) und der p-Wert bei 0,0359. Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab +R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo +R<sup>2</sup> in dieser PT.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT - Teilpopulation B

SOC PT	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)
	Patienten mit UE n (%)	
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>	4 (3,1)	3 (2,5)
Neutropenie	2 (1,6)	2 (1,7)
Thrombozytopenie	2 (1,6)	2 (1,7)
<b>Herzerkrankungen</b>	1 (0,8)	1 (0,8)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,8)
Myokardinfarkt	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	1 (0,8)	0 (0,0)
Diarrhö	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	3 (2,4)	0 (0,0)
Fatigue	2 (1,6)	0 (0,0)
Fieber	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0 (0,0)	1 (0,8)
Hypersensitivität	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	9 (7,1)	9 (7,6)
COVID-19	3 (2,4)	3 (2,5)
COVID-19-Pneumonie	2 (1,6)	0 (0,0)
Pneumonie	3 (2,4)	1 (0,8)
Pseudomonas-Sepsis	0 (0,0)	1 (0,8)
Atemwegsinfektion	0 (0,0)	1 (0,8)
Sepsis	1 (0,8)	1 (0,8)
Staphylokokken-Bakteriämie	0 (0,0)	1 (0,8)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	2 (1,6)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	2 (1,6)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>	0 (0,0)	1 (0,8)
Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-</b>	0 (0,0)	1 (0,8)

SOC PT	Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 127)	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 119)
	Patienten mit UE n (%)	
<b>und Knochenkrankungen</b>		
Muskelschwäche	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Neubildungen, gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	0 (0,0)	1 (0,8)
Myelodysplastisches Syndrom	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0 (0,0)	1 (0,8)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	1 (0,8)	1 (0,8)
Akutes Nierenversagen	0 (0,0)	1 (0,8)
Niereninsuffizienz	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	2 (1,6)	1 (0,8)
Akutes Lungenödem	1 (0,8)	0 (0,0)
Pneumonitis	1 (0,8)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,8)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (1,6)	0 (0,0)
Pruritus	1 (0,8)	0 (0,0)
Hautausschlag	1 (0,8)	0 (0,0)
Urtikaria	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	0 (0,0)	1 (0,8)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,8)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:		

In Tabelle 4-72 sind die Ergebnisse der Studie inMIND für die Therapieabbrüche nach SOC und PT in der Teilpopulation B deskriptiv dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>19</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4 -73 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.*

*Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

*Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche*

*herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.*

*Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

*Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

*Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

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

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Studienqualität**

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Tafasitamab in Kombination mit R<sup>2</sup> wird die Studie inMIND herangezogen. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, sie ist somit der Evidenzstufe 1b zuzuordnen. In der Studie wurde das zu bewertende Arzneimittel Tafasitamab + R<sup>2</sup> zur Behandlung des rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphoms nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> untersucht.

Die Zuteilung in den Tafasitamab- bzw. Placebo-Arm erfolgte randomisiert. Sowohl das Studienpersonal als auch die Patienten waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Die Prüfarzte erhielten keine Informationen über die Randomisierungs-codes. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Demnach ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie inMIND auszugehen.

Die Studie inMIND wurde gemäß den internationalen Standards für gute klinische Praxis durchgeführt. Insgesamt ist unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, des niedrigen Verzerrungspotenzials und des Studiendesigns von einer hohen Studienqualität auszugehen.

### **Validität der Endpunkte**

Im vorliegenden Dossier werden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab für Patienten mit follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie bzw. nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien zu zeigen, werden die Ergebnisse der Endpunkte getrennt für die Teilpopulation A und Teilpopulation B dargestellt. Die Studienergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der Studie inMIND vom 23.02.2024.

Das Gesamtüberleben (Endpunktkategorie Mortalität) wurde in der Studie inMIND anhand objektiv messbarer Kriterien über die gesamte Studiendauer erhoben. Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß AM-NutzenV unmittelbar patientenrelevant. Im Studienbericht liegen keine Hinweise auf verzerrende Effekte für das Gesamtüberleben vor, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird. Es handelt sich beim Endpunkt Gesamtüberleben demnach um einen validierten und patientenrelevanten Endpunkt.

Für die Endpunktkategorie Morbidität werden im vorliegenden Nutzendossier Ergebnisse für die Endpunkte PFS, TTNT, EQ-5D VAS sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Das PFS wurde über den gesamten Studienverlauf erhoben. Sowohl die Prüfarzte (invPFS) als auch ein unabhängiges Komitee (ircPFS) haben für die Bewertung einer Progression die internationalen objektiven Lugano-Kriterien angewendet. Aufgrund der Krankheitscharakteristika des follikulären Lymphoms ist eine Verzögerung einer Krankheitsprogression für den Patienten von besonderer Relevanz (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Erhebung des TTNT erfolgte ebenfalls kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf. Für die Bewertung des Ansprechens wurden ebenfalls internationale objektive Kriterien herangezogen. Für das PFS und die TTNT finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf verzerrende Aspekte, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

Beim EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 handelt es sich um zwei patientenberichtete, validierte Fragebögen, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren für die Zusatznutzenableitung herangezogen wurden. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf jedoch zu gering, um für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet zu werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zum EQ-5D VAS und zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie Morbidität nur supportiv deskriptiv dargestellt.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Ergebnisse der Funktionsskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sowie des

FACT-Lym vorgelegt. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten über den Studienverlauf werden die Ergebnisse zu diesen beiden patientenberichteten, validierten Fragebögen ebenfalls nur supportiv deskriptiv dokumentiert.

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie inMIND ebenfalls kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf erhoben und in diesem Nutzendossier gemäß der G-BA Modulvorlage dargestellt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Sicherheit ist niedrig.

Bei den in der Studie inMIND erhobenen und für diese Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten handelt es sich jeweils um validierte und akzeptierte Erhebungen. Die Details und die jeweiligen Operationalisierungen der Endpunkte sind in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3 dargestellt. Insgesamt lässt sich anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studie inMIND ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Studienergebnisse werden nachfolgend für die Teilpopulation A und Teilpopulation B dargestellt. Die Teilpopulation A umfasst die erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie. In der Teilpopulation B wurde die entsprechende Patientenpopulation nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie betrachtet.

#### 4.4.2.1 Teilpopulation A

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation A

<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 147) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 153) <sup>a</sup>	<b>Behandlungseffekt<sup>b</sup></b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b> <b>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</b>			
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
Gesamt			Zusatznutzen nicht belegt
5 (3,4) n.b. [26,81; n.b.]	7 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,705 [0,224; 2,224] 0,549	
Sensitivitätsanalyse: Zensurierung von Tod durch andere Ursachen (als Krankheitsprogression oder UE)			
4 (2,7) n.b. [n.b.; n.b.]	7 (4,6) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,573 [0,168; 1,958]	
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Erhoben durch ein IRC			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
30 (20,4) n.b. [19,22; n.b.]	53 (34,6) 20,73 [14,98; n.b.]	HR: 0,441 [0,279; 0,699] 0,0004	
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT)</b>			
25 (17,0) n.b. [26,81; n.b.]	45 (29,4) 28,81 [20,73; n.b.]	HR: 0,515 [0,315; 0,844] 0,0073	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			

<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 147) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 153) <sup>a</sup>	<b>Behandlungseffekt<sup>b</sup></b> <b>[95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b> <b>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</b>			
147 (100,0)	152 (99,3)	OR: n.b. [n.b.; n.b.] RR: 1,0 [0,99; 1,02] 0,3340	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
47 (32,0)	41 (26,8)	OR: 1,2 [0,75; 2,05] RR: 1,2 [0,82; 1,65] 0,3980	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nicht-schwere Schwere UE</b>			
145 (98,6)	150 (98,0)	OR: 1,6 [0,25; 10,03] RR: 1,0 [0,98; 1,04] 0,6382	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwere UE</b>			
102 (69,4)	95 (62,1)	OR: 1,4 [0,86; 2,26] RR: 1,1 [0,95; 1,32] 0,1792	Zusatznutzen nicht belegt
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>			
23 (15,6)	14 (9,2)	OR: 1,8 [0,90; 3,71] RR: 1,7 [0,91; 3,22] 0,0895	Zusatznutzen nicht belegt
a: Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf das FAS und auf das SAS der Teilpopulation A. b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt. OR und RR wurden anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Der p-Wert wurde mit dem stratifizierten Log-rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In Tabelle 4-86 sind die Studienergebnisse, Behandlungseffekte und das Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie inMIND für die Teilpopulation A dargestellt.

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigt sich, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 5 Patienten (3,4 %) unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> und 7 Patienten (4,6 %) unter Placebo + R<sup>2</sup> verstorben sind. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt weder im Verumarm (95 %-KI = [26,81; n.b.]) noch im Kontrollarm (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) erreicht. Das entsprechende HR lag bei 0,705 (95 %-KI = [0,224; 2,224]; p-Wert = 0,549). Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup> für das

Gesamtüberleben vor. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse, bei der Todesfälle ohne Zusammenhang mit Progression oder UE zensiert wurden, bestätigt.

Somit ist für Teilpopulation A im Gesamtüberleben ein **Zusatznutzen** von Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> **nicht belegt**.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Bei 30 Patienten (20,4 %) wurde unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> ein durch das IRC bewertetes Ereignis festgestellt. Das mediane PFS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI = [19,22; n.b.]). Unter Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 53 Patienten (34,6 %) eine Krankheitsprogression oder der Tod gemeldet mit einem medianen PFS von 20,73 Monaten (95 %-KI = [14,98; n.b.]). Das HR lag bei 0,441 (95 %-KI = [0,279; 0,699]; p-Wert = 0,0004). Das durch das IRC bewertete PFS wurde unter Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> statistisch signifikant verlängert.

Auch die durch das IRC bewerteten Daten zum Tumoransprechen stützen diese Ergebnisse im PFS. Für das Gesamtansprechen betrug das OR 2,4 (95 %-KI = [1,30; 4,50]) und das RR lag bei 1,2 (95 %-KI = [1,05; 1,30]) bei einem p-Wert von 0,005. Die mediane Dauer des durch das IRC bewerteten Ansprechens wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht. Das HR für die Dauer des Ansprechens lag bei 0,443 (95 %-KI = [0,258; 0,762]; p-Wert = 0,0025). Sämtliche Ergebnisse zum Tumoransprechen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Diese Ergebnisse werden durch die Erhebung durch den jeweiligen Prüfarzt bestätigt (siehe Anhang 4-G). Die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> verlängert das PFS der Patienten mit r/r folliculärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie erheblich. Die Vorteile im PFS werden durch die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zur Dauer des Ansprechens bestätigt.

Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte zeigen sich für beide Operationalisierungen des PFS. Insgesamt liegt für die Teilpopulation A für das PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> vor.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie*

Unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> wurde bei 25 Patienten (17,0 %) der Beginn einer neuen Therapie oder der Tod dokumentiert. Die mediane TTNT wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI = [26,81; n.b.]). Im Vergleichsarm wurde ein entsprechendes Ereignis bei 45 Patienten (29,4 %) bei einer medianen TTNT von 28,81 Monaten (95 %-KI = [20,73; n.b.]) festgestellt. Das HR lag bei 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]; p-Wert = 0,0073). Die Studienergebnisse zeigen für Tafasitamab + R<sup>2</sup> eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

Insgesamt liegt in der Teilpopulation A für die TTNT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> vor.

*PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand*

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>. Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf unverändert geringe Symptomlast gezeigt werden. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität***PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

**Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse*

Für die Sicherheit zeigen sich vergleichbare Ereigniszahlen zwischen Verum- und Kontrollarm. Unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> traten bei 147 Patienten (100,0 %) UE auf, und unter Placebo bei 152 Patienten (99,3 %). SUE wurden bei 47 Patienten (32,0 %) im Verumarm und bei 41 Patienten (26,8 %) im Kontrollarm gemeldet. Auch hinsichtlich der schweren UE war die Anzahl an Patienten mit Ereignis ähnlich (Tabelle 4-86). Auf Ebene der SOC liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR: 0,5; 95 %-KI = [0,31; 0,90]; RR: 0,6; 95 %-KI = [0,40; 0,93]; p-Wert = 0,0184) vor. Es ergeben sich in einigen PT statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile für den Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die Kategorie Sicherheit für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> in der Teilpopulation A **nicht belegt**.

**4.4.2.2 Teilpopulation B**

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie inMIND – Teilpopulation B

<b>Tafasitamab + R<sup>2</sup></b> (N = 126) <sup>a</sup>	<b>Placebo + R<sup>2</sup></b> (N = 122) <sup>a</sup>	<b>Behandlungseffekt<sup>b</sup></b> [95 %-KI] <b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Patienten mit Ereignis, n (%)</b> <b>Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]</b>			
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
Gesamt			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
10 (7,9) n.b. [27,93; n.b.]	16 (13,1) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,508 [0,224; 1,154] 0,0992	
Sensitivitätsanalyse: Zensurierung von Tod durch andere Ursachen (als Krankheitsprogression oder UE)			
7 (5,6) n.b. [n.b.; n.b.]	16 (13,1) n.b. [n.b.; n.b.]	HR: 0,347 [0,136; 0,890]	
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Erhoben durch ein IRC			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
29 (23,0) n.b. [18,27; n.b.]	58 (47,5) 14,52 [9,92; 16,62]	HR: 0,354 [0,220; 0,570] <0,0001	
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT)</b>			
22 (17,5) n.b. [n.b.; n.b.]	44 (36,1) n.b. [13,96; n.b.]	HR: 0,390 [0,232; 0,659] 0,0003	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
125 (98,4)	118 (99,2)	OR: 0,5 [0,05; 5,37] RR: 1,0 [0,96; 1,02] 0,5533	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
55 (43,3)	48 (40,3)	OR: 1,2 [0,70; 1,94] RR: 1,1 [0,81; 1,47] 0,5679	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nicht-schwere Schwere UE</b>			

Tafasitamab + R <sup>2</sup> (N = 126) <sup>a</sup>	Placebo + R <sup>2</sup> (N = 122) <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]			
123 (96,9)	114 (95,8)	OR: 1,3 [0,33; 4,82] RR: 1,0 [0,96; 1,06] 0,7310	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Schwere UE</b>			
95 (74,8)	96 (80,7)	OR: 0,8 [0,41; 1,40] RR: 0,9 [0,82; 1,08] 0,3785	Zusatznutzen nicht belegt
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>			
22 (17,3)	20 (16,8)	OR: 1,1 [0,56; 2,11] RR: 1,1 [0,62; 1,85] 0,8120	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die angegebene Populationsgröße bezieht sich auf die FAS Teilpopulation B. Das SAS umfasste 127 Patienten im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm und 119 Patienten im Placebo + R<sup>2</sup>-Arm.</p> <p>b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt. OR und RR wurden anhand des stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Der p-Wert wurde mit dem stratifizierten Log-rank-Test berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In Tabelle 4-87 sind die Studienergebnisse, Behandlungseffekte und das Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie inMIND für Patienten mit mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie (Teilpopulation B) dargestellt.

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben in der Teilpopulation B zeigt sich, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 10 Patienten (7,9 %) unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> und 16 Patienten (13,1 %) unter Placebo + R<sup>2</sup> verstorben sind. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt weder im Verumarm (95 %-KI = [27,93; n.b.]) noch im Kontrollarm (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) erreicht. Das HR lag bei 0,508 (95 %-KI = [0,224; 1,154]; p-Wert = 0,0992). In der Sensitivitätsanalyse, bei der insgesamt drei Todesfälle ohne Zusammenhang mit Progression oder UE zensiert wurden, zeigte sich ein noch deutlicherer Effekt mit einem HR von 0,347 (95 %-KI = [0,136; 0,890]).

Damit ergibt sich für die Teilpopulation B im Gesamtüberleben insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup>.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Es wurde bei 29 Patienten (23,0 %) unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> ein durch das IRC bewertetes Ereignis festgestellt. Das mediane PFS wurde bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht (95 %-KI = [18,27; n.b.]). Unter Placebo + R<sup>2</sup> wurde bei 58 Patienten (47,5 %) eine Krankheitsprogression oder der Tod gemeldet mit einem medianen PFS von 14,52 Monaten (95 %-KI = [9,92; 16,62]). Das HR lag bei 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]; p-Wert < 0,0001). Es zeigte für das durch das IRC erhobene PFS, dass dieses statistisch signifikant verlängert wurde unter Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

Auch die durch das IRC bewerteten Daten zum Tumoransprechen stützen diese Ergebnisse im PFS. Für das Gesamtansprechen betrug das OR 2,1 (95 %-KI = [1,10; 3,88]) und das RR lag bei 1,2 (95 %-KI = [1,02; 1,34]) bei einem p-Wert von 0,0236. Die durch das IRC bewertete mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> bis zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht. Das HR hierfür lag bei 0,487 (95 %-KI = [0,272; 0,872]; p-Wert = 0,0136).

Diese Ergebnisse werden durch die Erhebung durch den jeweiligen Prüfarzt bestätigt (siehe Anhang 4-G). Die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> verlängert das PFS der Patienten mit r/r folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erheblich. Diese erheblichen Vorteile im PFS werden durch die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zur Dauer des Ansprechens bestätigt.

Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte zeigen sich für beide Operationalisierungen des PFS. Insgesamt liegt für die Teilpopulation B für das PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> vor.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie*

In der Teilpopulation B wurde unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> bei 22 Patienten (17,5 %) eine neue Therapie oder der Tod dokumentiert. Die mediane TTNT wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Im Vergleichsarm wurde ein entsprechendes Ereignis bei 44 Patienten (36,1 %) festgestellt. Die mediane TTNT wurde auch im Vergleichsarm zum Datenschnitt nicht erreicht (95 %-KI = [13,96; n.b.]). Das HR lag bei 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]; p-Wert = 0,0003). Die Studienergebnisse zeigen für Tafasitamab + R<sup>2</sup> eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>. Insgesamt liegt in der Teilpopulation B für die TTNT ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Tafasitamab + R<sup>2</sup>** vor.

### *PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand*

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>. Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf unverändert geringe Symptomlast gezeigt werden. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline. Diese supportiven Ergebnisse sind für die Gesamtpopulation der Studie in Anhang 4-G dargestellt.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

Auch in der Teilpopulation B zeigen sich in der Sicherheit vergleichbare Ereigniszahlen zwischen dem Verum- und Kontrollarm. Unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> traten bei 125 Patienten (98,4 %) UE auf, unter Placebo bei 118 Patienten (99,2 %). SUE wurden bei 55 Patienten (43,3 %) im Verumarm und bei 48 Patienten (40,3 %) im Kontrollarm gemeldet. Auch hinsichtlich der schweren UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE war die Anzahl an Patienten mit Ereignis ähnlich (Tabelle 4-87). Auf Ebene der SOC liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (OR: 1,8; 95 %-KI = [1,08; 2,99]; RR: 1,4; 95 %-KI = [1,04; 1,79]; p-Wert = 0,0251) vor. Hinsichtlich der PT ergeben sich sowohl statistisch signifikante Vor- als auch Nachteile für den Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die Kategorie Sicherheit für Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> in der Teilpopulation B **nicht belegt**.

### 4.4.2.3 Gesamtschau der Ergebnisse zum Zusatznutzen der Teilpopulation A und Teilpopulation B

Das folliculäre Lymphom zeichnet sich als indolente Erkrankung mit einer 10-Jahre-Überlebensrate von 60 %-80 % und einem medianen Gesamtüberleben von 19 Jahren im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen durch eine niedrige Mortalität aus (15-17). Daher ist das Gesamtüberleben kaum als Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Etwa 40 %-45 % der Patienten erfahren im langen Krankheitsverlauf mindestens ein Rezidiv bzw. einen Progress (43, 44). Vor allem die (wiederholten) Progressionen bzw. Rezidive der Erkrankung stellen für die Patienten eine erhebliche emotionale Last dar, da sie mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und häufig auch der Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie und deren (potenziell kumulativen) Nebenwirkungen einhergehen (45, 46). Daher gehören PFS und die damit verlängerte Zeit bis zur nächsten Therapie, neben der Verträglichkeit, zu den wichtigsten Parametern und Endpunkten für Patienten und Behandler (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Es zeigen sich für beide Teilpopulationen deutliche Behandlungsvorteile in patientenrelevanten Endpunkten. Diese demonstrieren die Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Tafasitamab + R<sup>2</sup>:

- In beiden Teilpopulationen wird eine herausragende, statistisch signifikante Verbesserung des PFS deutlich. Dabei erlitten in Teilpopulation A im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm deutlich weniger Patienten eine Krankheitsprogression (oder Tod) als im Placebo + R<sup>2</sup>-Arm, mit einem HR von 0,441 (95 %-KI = [0,279; 0,699]). In Teilpopulation B wurde bei etwa 50 % weniger Patienten im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm eine Krankheitsprogression (oder Tod) festgestellt als im Placebo + R<sup>2</sup>-Arm, bei einem HR von 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]). Der deutliche Vorteil für Tafasitamab + R<sup>2</sup> zeigte sich konsistent auch in den relevanten prognostisch schlechteren Subgruppen, wie bei anti-CD20-Antikörper-refraktärer und/oder frühprogredienter (POD24) Erkrankungssituationen.
- Dieser Behandlungsvorteil setzt sich für die TTNT fort. Der Anteil an Patienten mit einer neuen Therapie nach Tafasitamab + R<sup>2</sup> war gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> deutlich geringer, mit einem HR von 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]) für Teilpopulation A. In Teilpopulation B war der Anteil der Patienten mit nachfolgender Therapie nach Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> nur etwa halb so groß, was ein HR von 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]) ergab. Auch diese Vorteile hinsichtlich der TTNT zeigen sich für Hochrisikopatienten in vergleichbarem Ausmaß (2).
- Darüber hinaus bleibt der allgemeine Gesundheitszustand bei geringer Symptomlast erhalten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unter der Therapie mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> ebenfalls unverändert und mit Placebo + R<sup>2</sup> vergleichbar.
- Zusätzlich zeigt Tafasitamab + R<sup>2</sup> eine gute Verträglichkeit. Die Häufigkeit und der Schweregrad der UE waren in beiden Teilpopulationen vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Ebene der SOC und PT konnten nur vereinzelte Behandlungsunterschiede festgestellt werden, welche überwiegend milder Ausprägung waren. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergänzung von Tafasitamab zur aktuellen Therapie mit Rituximab und Lenalidomid, trotz eindrucksvoller Steigerung der Effektivität, keine klinisch relevante Auswirkung auf das Sicherheitsprofil hat.

Darüber hinaus zeigt sich bei Zensierung von Todesereignissen, welche weder mit einer Krankheitsprogression noch mit unerwünschten Ereignissen assoziiert waren, bereits zum aktuellen Datenschnitt ein signifikanter Vorteil für die Teilpopulation B hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Aufgrund dieser eindeutigen Daten aus der RCT inMIND ist Tafasitamab + R<sup>2</sup> bereits vor Zulassung in Leitlinien zur Behandlung von follikulären Lymphomen aufgenommen und empfohlen worden (3, 4). Dies verdeutlicht zudem den bestehenden hohen therapeutischen Bedarf, welcher durch diese neue Therapie gedeckt wird.

Insgesamt ergibt sich anhand der deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung des PFS und der TTNT bei bekanntem und vergleichbarem Sicherheitsprofil somit sowohl für die Teilpopulation A als auch für die Teilpopulation B ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Tafasitamab + R<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup>.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	Erheblich
Erwachsene Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	Erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

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

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Referenzliste**

*Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in*

---

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

*Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

### **Beispielhafte Zitierempfehlungen**

#### Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

#### Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

#### Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier; 2018.

#### Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

#### Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. EMA. MINJUVI: EPAR - Produktinformation (nicht veröffentlicht) 2025 [updated 05.01.2026]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf).
2. Huebel K, Strati P, Sehn L, Wu J, Colucci P, Bortolami O, et al. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes of high-risk patients. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):5367–.
3. Onkopedia. Follikuläres Lymphom: Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2025.
4. Eyre TA CK, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2025),. 2025.

5. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2025.
6. Europäisches Parlament. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 1999.
7. Incyte Corporation. INCMOR 0208-301 Clinical Study Protocol (Amendment 7); Stand: 18.04.2023. 2023.
8. Incyte Corporation. Clinical Study Report - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma (INCMOR 0208-301). 2024.
9. Incyte Corporation. Statistical Analysis Plan AM3 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma (INCMOR 0208-301). 2024.
10. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-302. 2025.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68.
12. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
13. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahe B, Dubruille V, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1595–604.
14. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz - Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75 2025. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
15. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):74.
16. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2022;97(12):1638–51.
17. Zinzani PL, Munoz J, Trotman J. Current and future therapies for follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):87.
18. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol.* 2019;103(3):152–63.
19. Rajamaki A, Hujo M, Sund R, Prusila REI, Kuusisto MEL, Kuitunen H, et al. Link between disease status at 24 months and mortality in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;199(3):458–62.

20. Monga N, Nastoupil L, Garside J, Quigley J, Hudson M, O'Donovan P, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. *Ann Hematol.* 2019;98(1):175–83.
21. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol.* 2008;19(3):570–6.
22. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Kurzversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. 2020(20.11.2024).
23. Ma S. Risk Factors of Follicular Lymphoma. *Expert Opin Med Diagn.* 2012;6(4):323–33.
24. EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2023.
25. FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
26. Rajamaki A, Hujo M, Sund R, Prusila REI, Kuusisto MEL, Kuitunen H, et al. Estimating the Lifetime Treatment Burden of Patients With Follicular Lymphoma: A Retrospective Study Using Real-World Multicenter Data. *JCO Clin Cancer Inform.* 2023;7:e2300067.
27. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2019.
28. G-BA. Nutzenbewertung Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 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: Mosunetuzumab. 2022.
29. EuroQol G. EQ-5D-5L Valuation: Value sets 2025. Available from: <https://euroqol.org/information-and-support/resources/value-sets/>.
30. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):663–74.
31. BeiGene Germany GmbH. Dossier zu Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (Brukinsa®), Modul 4A. 2023.
32. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom)). 2020.
33. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2025.
34. EU-CTR. A Phase 3 study of Tafasitamab plus Lenalidomide in addition to Rituximab, versus Lenalidomide plus Rituximab in patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004407-13-DE>. 2021.
35. ICTRP. A Phase 3 study of Tafasitamab plus Lenalidomide in addition to Rituximab, versus Lenalidomide plus Rituximab in patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504684-16-00>. 2023.
36. NCT. A Phase 3 Study to Assess Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Compared to Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04680052>. 2020.

37. NL-OMON. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54337>. 2021.
38. Sehn LH, Hubel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A, Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2025.
39. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680052>.
40. Incyte Corporation. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma. 2021.
41. Incyte Corp. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma. 2021.
42. IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 8.0. 2025.
43. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(1):54–63.
44. Johnson PC, Bailey A, Ma Q, Milloy N, Biondi E, Quek RGW, et al. Quality of Life Evaluation in Patients with Follicular Cell Lymphoma: A Real-World Study in Europe and the United States. *Adv Ther*. 2024;41(8):3342–61.
45. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609–e18.
46. Baltussen JC, de Glas NA, van Holstein Y, van der Elst M, Trompet S, Uit den Boogaard A, et al. Chemotherapy-Related Toxic Effects and Quality of Life and Physical Functioning in Older Patients. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2339116.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche**

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).*

*Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle <sup>24</sup> ] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

---

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.12.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Lymphoma, Follicular/	7484
2	((follic* or FL or nodular* or indolent* or low-grad* or low grad*) adj5 lymph*).mp.	29163
3	((follicul* adj2 NHL) or (giant follicul* blastoma*)).mp.	263
4	(brill-symmer* or brill symmer*).mp.	268
5	Or/1-4	29250
6	(Tafasitamab* or "incmor 00208" or "incmor-00208" or incmor00208* or minjuvi* or monjuvi* or "mor 00208" or "mor-00208" or mor00208* or "mor 208" or "mor-208" or mor208* or "xenp 5574" or "xenp-5574" or xenp5574* or "xmab 5574" or "xmab-5574" or xmab5574* or "1422527-84-1").mp.	134
7	5 and 6	12
8	Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or exp Clinical Trials as topic/ or placebos/	1423948
9	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.	1276549
10	((clinical adj trial\$) or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)) or placebo\$ or randomly allocated or (allocated adj2 random\$) or (open-label or open label or extension)).mp.	1754972
11	Or/8-10	2370727
12	7 and 11	6

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.12.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp follicular lymphoma/	25752
2	((follic* or FL or nodular* or indolent* or low-grad* or low grad*) adj5 lymph*).mp.	57313

3	((follicul* adj2 NHL) or (giant follicul* blastoma*)).mp.	616
4	(brill-symmer* or brill symmer*).mp.	43
5	Or/1-4	57447
6	Tafasitamab/ or (Tafasitamab* or "incmor 00208" or "incmor-00208" or incmor00208* or minjuvi* or monjuvi* or "mor 00208" or "mor-00208" or mor00208* or "mor 208" or "mor-208" or mor208* or "xenp 5574" or "xenp-5574" or xenp5574* or "xmab 5574" or "xmab-5574" or xmab5574* or "1422527-84-1").mp.	722
7	5 and 6	148
8	Clinical Trial/ or Randomized Controlled Trial/ or controlled clinical trial/ or multicenter study/ or Phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/ or exp RANDOMIZATION/ or Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ or Crossover Procedure/ or PLACEBO/ or Prospective Study/	3630436
9	(randomi?ed controlled trial\$ or rct or (random\$ adj2 allocat\$) or single blind\$ or double blind\$ or ((treble or triple) adj blind\$) or placebo\$ or open-label or open label or extension).mp.	2327697
10	Or/8-9	4322937
11	7 and 10	70

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Wiley Online Platform	
<b>Datum der Suche</b>	11.12.2025	
<b>Zeitsegment</b>		
<b>Suchfilter</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	[mh "Lymphoma, Follicular"]	480
2	((follic* or FL or nodular* or indolent* or low-grad* or low grad*) NEAR/5 lymph*):ti,ab,kw	4505
3	((follicul* NEAR/2 NHL) or (giant follicul* blastoma*)):ti,ab,kw	85
4	(brill-symmer* or brill symmer*):ti,ab,kw	0
5	{or #1-#4}	4523
6	(Tafasitamab* or "incmor 00208" or "incmor-00208" or incmor00208* or minjuvi* or monjuvi* or "mor 00208" or "mor-00208" or mor00208* or "mor 208" or "mor-208" or mor208* or "xenp 5574" or "xenp-5574" or xenp5574* or "xmab 5574" or "xmab-5574" or xmab5574* or "1422527-84-1"):ti,ab,kw	67
7	#5 and #6	37

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.*

*Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

<b>Studienregister/Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.08.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
<b>Treffer</b>	452

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.01.2026
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other terms
<b>Suchstrategie</b>	Tafasitamab OR incmor 00208 OR incmor-00208 OR incmor00208 OR minjuvi OR monjuvi OR mor 00208 OR mor-00208 OR mor00208 OR mor 208 OR mor-208 OR mor208 OR xenp 5574 OR xenp-5574 OR xenp5574 OR xmab 5574 OR xmab-5574 OR xmab5574 OR 1422527-84-1
<b>Treffer</b>	62

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.01.2026
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search
<b>Suchstrategie</b>	Tafasitamab OR (incmor 00208) OR incmor-00208 OR incmor00208 OR minjuvi OR monjuvi OR (mor 00208) OR mor-00208 OR mor00208 OR (mor 208) OR mor-208 OR mor208 OR (xenp 5574) OR xenp-5574 OR xenp5574 OR (xmab 5574) OR xmab-5574 OR xmab5574 OR 1422527-84-1
<b>Treffer</b>	15

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinical Trials Information System (CTIS)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://euclinicaltrials.eu/">https://euclinicaltrials.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.01.2026
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard search [Contain any of these terms]
<b>Suchstrategie</b>	Tafasitamab, incmor 00208, incmor-00208, incmor00208, minjuvi, monjuvi, mor 00208, mor-00208, mor00208, mor 208, mor-208, mor208, xenp 5574, xenp-5574, xenp5574, xmab 5574, xmab-5574, xmab5574, 1422527-84-1
<b>Treffer</b>	15

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

*Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Lazic T, Barbieri E, Luminari S. (2025). The emerging role of tafasitamab in follicular lymphoma. <i>Leukemia &amp; Lymphoma</i> , 66(14), 2601–2610.	A7
2	NCT07030699. (2025). Epcoritamab With Lenalidomide and Tafasitamab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07030699">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07030699</a>	A1
3	Sehn, L.H., Hubel, K., Luminari, S., Salar, A., Wahlin, B.E., Gopal, A.K., Bonnet, C., Paneesha, S., Trneny, M., Mashegu, H. et al. (2022). IBCL-123 inMIND: a Phase 3 Study of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Versus Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Marginal Zone Lymphoma (MZL). <i>Myeloma and Leukemia</i> , Volume 22, S385 - S386	A7
4	Smith CEP and Prasad V. (2021). Assessment of New Molecular Entities Approved for Cancer Treatment in 2020. <i>JAMA Network Open</i> , 4(5), pp.e2112558.	A7
5	CTIS2023-508196-36-00. 2024. Primary treatment of follicular lymphoma with rituximab-lenalidomide-tafasitamab for high-risk disease and rituximab-lenalidomide with a 1: 1 randomization to tafasitamab for low-risk disease: a phase II study – NLG-FL7. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508196-36-00">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508196-36-00</a>	A1

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT01685008	MorphoSys AG. 2012. A Phase IIa, Open-label, Multicenter Study of Single-agent MOR00208, an Fc-optimized Anti-CD19 Antibody, in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01685008">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01685008</a>	A5
2	NCT04661007	Incyte Biosciences Japan GK. 2020. A Phase 1b/2 Study of Tafasitamab, Tafasitamab Plus Lenalidomide, Tafasitamab Plus Parsaclisib, and Tafasitamab Plus Lenalidomide in Combination With R-CHOP in Japanese Participants With Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661007">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661007</a>	A5
3	NCT01685021	MorphoSys AG. 2012. A Phase IIa, Single-arm, Open-label Study of MOR00208, a Humanized Fc-Engineered Anti-CD19 Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01685021">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01685021</a>	A5
4	NCT05222555	Incyte Corporation. 2022. A Phase 1b/2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Modified Tafasitamab IV Dosing Regimen Combined With Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222555">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222555</a>	A5
5	NCT05429268	Incyte Corporation. 2022. A Phase 3, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus	A5

		Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429268">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429268</a>	
6	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2013. A Phase II Study of MOR00208 in Combination With Lenalidomide for Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)/Prolymphocytic Leukemia (PLL), Including Those Who Have Relapsed on Ibrutinib, or Patients With Untreated CLL/SLL/PLL and an Open Pilot Study for Patients With Richters Transformation (RT). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02005289">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02005289</a>	A5
7	NCT02639910	MorphoSys AG. 2015. A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined With Idelalisib or Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated With Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02639910">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02639910</a>	A2
8	NCT05366218	University Hospital Tuebingen. 2022. A Prospective Phase I/II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab (MOR00208) in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Acute B Lineage Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366218">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366218</a>	A5
9	NCT04300803	MorphoSys AG. 2020. An Expanded Access Protocol to Provide Intermediate Access to Tafasitamab (MOR208) for the Combination Treatment With Lenalidomide to Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04300803">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04300803</a>	A2
10	NCT04809467	Incyte Corporation. 2021. A Phase 1b/2a Basket Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Combination Therapy With the Anti CD19 Monoclonal Antibody Tafasitamab and the PI3K $\delta$ Inhibitor Parsaclisib in Adult Participants With Relapsed/Refractory Non Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04809467">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04809467</a>	A2
11	NCT02399085	MorphoSys AG. 2015. 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)	A5
12	NCT01161511	Xencor, Inc. 2010. A Phase 1 Study of XmAb®5574 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.	A5

		<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01161511">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01161511</a>	
13	NCT04974216	The Lymphoma Academic Research Organisation. 2021. Phase II, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Tafasitamab and Lenalidomide Associated to Rituximab in Frontline Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients of 80 y/o or Older. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04974216">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04974216</a>	A5
14	NCT05351593	James Rubenstein. 2022. A Phase I/II Study of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Relapsed CNS Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05351593">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05351593</a>	A2
15	NCT04646395	International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 2020. Phase II Trial of Acalabrutinib in Combination With Tafasitamab in Patients With Previously Treated Marginal Zone Lymphomas (MZL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04646395">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04646395</a>	A2
16	NCT04134936	MorphoSys AG. 2019. A Phase Ib, Open-label, Randomized Study to Assess Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab in Addition to R-CHOP or Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to R-CHOP in Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - First-MIND. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04134936">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04134936</a>	A1
17	NCT05718869	City of Hope Medical Center. 2023. A Phase 2 Study With a Safety Lead-In of the Anti-CD19 Antibody Tafasitamab With the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) - TaZa CLL Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718869">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718869</a>	A2
18	NCT05943496	OHSU Knight Cancer Institute. 2023. A Phase Ib Study Evaluating the Safety and Efficacy of Tafasitamab, Acalabrutinib, and Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943496">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05943496</a>	A1
19	NCT05626322	Pfizer. 2022. A PHASE 1b/2 STUDY OF PF-07901801, A CD47 BLOCKING AGENT, WITH TAFASITAMAB AND LENALIDOMIDE FOR PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA NOT ELIGIBLE FOR STEM CELL TRANSPLANTATION. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626322">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626322</a>	A2
20	NCT05821088	David Bond, MD. 2023. A Phase II Trial of Tafasitamab and Lenalidomide Followed by Tafasitamab and ICE As Salvage Therapy for Transplant Eligible Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05821088">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05821088</a>	A5

21	NCT05890352	SWOG Cancer Research Network. 2023. Randomized Phase II Study of the Addition of Targeted Therapeutic Agents to Tafasitamab-Based Therapy in Non-Transplant-Eligible Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05890352">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05890352</a>	A2
22	NCT05583071	University of Cologne. 2022. Pilot-trial of Methotrexate, Tafasitamab (Minjuvi®), Lenalidomide (Revlimid®) and Rituximab in Patients Ineligible for HCT-ASCT With Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583071">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583071</a>	A5
23	NCT05910801	Academic and Community Cancer Research United. 2023. Tafasitamab, Lenalidomide and Venetoclax Combination Therapy for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (V-MIND): a Phase II Study with Safety Lead-In. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05910801">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05910801</a>	A2
24	NCT05786040	Timothy Voorhees. 2023. Phase II Study to Assess the Efficacy of Combined Tafasitamab and Rituximab in Front-Line Treatment of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05786040">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05786040</a>	A2
25	NCT05455697	University of Washington. 2022. Immunostart: Prephase Tafasitamab, Retifanlimab, and Rituximab (TRR), Followed by TRR With Standard Therapy for Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455697">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455697</a>	A1
26	NCT04824092	Incyte Corporation. 2021. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to R-CHOP Versus R-CHOP in Previously Untreated, High-intermediate and High-risk Patients With Newly-diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824092">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824092</a>	A1
27	NCT05993611	City of Hope Medical Center. 2023. A First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Feasibility and Tolerability of Allogeneic CD6 Chimeric Antigen Receptor T Regulatory Cells (CD6-CAR Tregs) in Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05993611">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05993611</a>	A5
28	NCT05453500	University of Washington. 2022. Dose-Adjusted Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin (DA-EPOCH) +/- Rituximab (R) + Tafasitamab-cxix for the Treatment of Newly-Diagnosed Adults With Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-) B-cell Lymphoblastic Lymphoma/Leukemia (B-ALL).	A1

		<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453500">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453500</a>	
29	NCT04978584	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. Smart Stop: A Phase II Trial of Rituximab, Lenalidomide, Acalabrutinib, Tafasitamab Prior to and With Standard Chemotherapy for Patients With Newly Diagnosed DLBCL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04978584">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04978584</a>	A5
30	NCT06465433	Incyte Corporation. 2024. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Provide Continued Treatment for Patients With Hematologic Malignancies Previously Enrolled in Studies With Tafasitamab. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465433">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465433</a>	A5
31	NCT04981795	Incyte Corporation. 2021. realMIND: A Multicenter, Observational Study to Characterize the Safety and Effectiveness of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide in US Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma With a Focus on Racial and Ethnic Minority Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04981795">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04981795</a>	A5
32	NCT06760156	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2024. Phase 2 Study of Tafasitamab and Lenalidomide as First Salvage Therapy for Residual Large B Cell Lymphoma After Axicabtagene Ciloleucel. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06760156">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06760156</a>	A5
33	NCT06029309	Alvaro Alencar, MD. 2023. A Phase 1/2 Study of Zanubrutinib and Tafasitamab in Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06029309">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06029309</a>	A2
34	NCT05788289	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023. Phase 2 Study of Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05788289">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05788289</a>	A5
35	NCT05883709	Zhao Weili. 2023. A Real-world Study Evaluating the Safety and Efficacy of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05883709">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05883709</a>	A5
36	NCT06299553	Incyte Biosciences Italy S.r.l. 2024. INCB88888-040 Multicenter Prospective Real-world Observational Cohort Study to Evaluate the Effectiveness of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide Followed by Tafasitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-transplant Eligible Patients in Italy (PRO-MIND). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299553">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299553</a>	A5
37	NCT07030699	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2025. Epcoritamab With Lenalidomide and Tafasitamab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse	A2

		Large B Cell Lymphoma (DLBCL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07030699">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07030699</a>	
38	NCT05328102	Xencor, Inc. 2022. A Phase 2 Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of XmAb13676 (Plamotamab) Combined With Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus Tafasitamab Plus Lenalidomide in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05328102">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05328102</a>	A2
39	NCT06792825	Masonic Cancer Center, University of Minnesota. 2025. HM2023-43: A Phase 2 Trial of Tafasitamab in Combination With Lenalidomide+Rituximab in Treatment-naive Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06792825">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06792825</a>	A1
40	NCT05552937	Beijing InnoCare Pharma Tech Co., Ltd. 2022. A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Combined With Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552937">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552937</a>	A5
41	NCT06434363	M.D. Anderson Cancer Center. 2024. Phase I/II Study of AD-PluReceptor Plus Tafasitamab-cxix and Lymphodepleting Chemotherapy in Patients With Autoimmune Disorders. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434363">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434363</a>	A5
42	NCT05615636	M.D. Anderson Cancer Center. 2022. A Phase II Trial of Mosunetuzumab, Polatuzumab, Tafasitamab, and Lenalidomide in Patients With Relapsed B-cell NHL. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615636">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615636</a>	A2
43	NCT07104565	Incyte Corporation. 2025. A Phase 2a, Open-Label, Multicenter Study of Tafasitamab in Adult Participants With Primary Autoimmune Blood Cell Disorders. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07104565">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07104565</a>	A5
44	NCT06782789	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. 2024. An Italian Multicentric Retrospective Observational Study to Assess Effectiveness and Safety of the Combination of Tafasitamab and Lenalidomide in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Treated Under Named Patient Program. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06782789">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06782789</a>	A5
45	NCT02763319	Incyte Corporation. 2016. A Phase 2/3, Randomised, Multicentre Study of Tafasitamab With Bendamustine Versus Rituximab With Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell	A2

		Transplantation (ASCT). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763319">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763319</a>	
46	NCT07126236	Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Ósea. 2025. Response-adaptive to Epcoritamab In First Relapse: A Phase II, Response-adaptive, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Epcoritamab in Patients With Relapse/Refractory Large B Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07126236">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07126236</a>	A2
47	NCT06521255	Beijing InnoCare Pharma Tech Co., Ltd. 2024. A Randomized, Multi-center, Phase 3 Study of Tafasitamab and Lenalidomide in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06521255">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06521255</a>	A2
48	NCT01304888	Instituto Nacional de Salud Publica Mexico. 2011. Evaluating the Impact of the Programa de Apoyo Alimentaria. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01304888">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01304888</a>	A2
49	NCT07225439	Paolo Caimi, MD. 2025. Phase I Clinical Trial of Rituximab (Rtx) and Tafasitamab in Combination With Allogeneic NK Cells for Treatment of Relapsed/Refractory (r/r) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07225439">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07225439</a>	A2
50	NCT07283679	M.D. Anderson Cancer Center. 2025. Phase I/II Trial of ONC-PluReceptor NK Cells With Epcoritamab and Tafasitamab for Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07283679">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07283679</a>	A2
51	NCT03930953	Celgene. 2019. A Phase 1/2, Multi-center, Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of an Orally Available Small Molecule, CC-99282, Alone and in Combination With Anti-Lymphoma Agents in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphomas (R/R NHL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930953">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930953</a>	A5
52	NCT04882163	Celgene. 2021. A Phase 1B/2 Randomized, Multicenter, Open-Label Study Of Iberdomide (CC-220) In Combination With Polatumumab Vedotin Plus Rituximab Or Tafasitamab Or Rituximab Plus Chemotherapy For Subjects With Relapsed Or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882163">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882163</a>	A2
53	NCT04150328	MorphoSys AG. 2019. 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	A5

		MOR208C203 (RE-MIND). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150328">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150328</a>	
54	NCT04697160	MorphoSys AG. 2020. 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. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697160">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697160</a>	A5
55	NCT04161248	Canadian Cancer Trials Group. 2019. A Phase I Master Protocol of Novel Combination Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161248">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161248</a>	A5
56	NCT04607772	Karyopharm Therapeutics Inc. 2020. A Multicenter, Phase 1/2 Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies in Patients With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04607772">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04607772</a>	A5
57	NCT07065344	AstraZeneca. 2025. A Multicenter Observational Study to Understand the Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Access to Novel Therapies of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the MEA Region A Cross-sectional Multi-center, Observational Study to Describe the Disease Characteristics and Treatment Patterns and Explore Access to Novel Therapies for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients for Both Treatment naïve and Relapsed/Refractory Patients in the Middle East & Africa (MEA) Region. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07065344">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07065344</a>	A5
58	NCT05205252	Epizyme, Inc. 2021. ARIA: A Phase 1b/2, Open-label, Multi Cohort Trial of Tazemetostat in Combination With Various Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05205252</a>	A5
59	NCT05305547	Shionogi. 2022. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, 24-Week Study of the Clinical and Antiviral Effect of S-217622 Compared With Placebo in Non-Hospitalized Participants With COVID-19. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305547">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305547</a>	A1
60	NCT04793958	Mirati Therapeutics Inc. 2021. A Randomized Phase 3 Study of MRTX849 in Combination With Cetuximab Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Colorectal Cancer With KRAS G12C Mutation With Disease Progression On or After Standard First-Line Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04793958">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04793958</a>	A1
61	NCT06321640	European Institute of Oncology. 2024. POSITIVE: Prospective Observational Study for the	A5

		Multidimensional Analyses of Resistance and Toxicity to Immune- and Targeted-therapies. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321640">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321640</a>	
<b>EU-CTR</b>			
62	2019-002373-59	University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2020. A prospective, multicenter phase II trial investigating Gemcitabine/Oxaliplatin/Rituximab with Tafasitamab (MOR208) for patients with relapsed/refractory transformed or Aggressive Lymphoma (GOAL II). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002373-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002373-59</a>	A5
63	2019-004396-38	IELSG - International Extranodal Lymphoma Study Group. 2021. Phase II trial of acalabrutinib in combination with tafasitamab in patients with previously treated marginal zone lymphomas (MZL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004396-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004396-38</a>	A2
64	2020-005591-35	Incyte Corporation. 2021. A Phase 1b/2a Basket Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Combination Therapy With the Anti-CD19 Monoclonal Antibody Tafasitamab and the PI3K delta Inhibitor Parsaclisib in Adult Participants With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia (topMIND). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005591-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005591-35</a>	A2
65	2021-006049-36	Incyte Corporation. 2022. A Phase 3, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006049-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006049-36</a>	A5
66	2020-004977-38	LYSARC. 2021. Phase II, Open-Label Study evaluating efficacy of Tafasitamab and Lenalinomide associated to Rituximab in frontline Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients of 80 y/o or older. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004977-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004977-38</a>	A5
67	2021-003855-40	MorphoSys AG. 2022. A Phase 1b/2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Modified Tafasitamab IV Dosing Regimen Combined with Lenalidomide (LEN) in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) (MINDway).	A5

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003855-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003855-40</a>	
68	2018-003235-29	Celgene Corporation. 2022. A Phase I/Ii, Multi-Center, Openlabel Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of an Orally Available Small Molecule, Cc-99282, Alone and in Combination with Antilymphoma agents in subjects with relapsed and/or refractory Non-Hodgkin Lymphomas (R/R NHL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003235-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003235-29</a>	A5
69	2021-003658-22	Xencor, Inc. 2022. A Phase 2 Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of XmAb®13676 (Plamotamab) Combined with Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus Tafasitamab Plus Lenalidomide in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003658-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003658-22</a>	A2
70	2022-000557-88	University Hospital Tuebingen. 2022. A Prospective Phase I/II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab (MOR00208) in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Acute B Lineage Leukemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000557-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000557-88</a>	A5
71	2014-004689-11	MorphoSys AG. 2016. A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11</a>	A2
72	2020-002990-84	MorphoSys AG. 2021. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the efficacy and safety of tafasitamab plus lenalidomide in addition to R-CHOP versus R-CHOP in previously untreated, high-intermediate and high-risk patients with newly-diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002990-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002990-84</a>	A1
73	2015-002915-14	MorphoSys AG. 2015. A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208	A2

		68 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14</a>	
74	2014-004688-19	MorphoSys AG. 2015. 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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19</a>	A5
75	2012-002659-41	MorphoSys AG. 2012. A Phase IIa, Open-Label, Multicenter Study of Single-Agent MOR00208, an Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002659-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002659-41</a>	A5
<b>CTIS</b>			
76	2024-514440-86-00	Fundacion Geltamo. 2025. Response-adaptive to Epcoritamab In First Relapse: A Phase II, response-adaptive, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Epcoritamab in Patients with Relapse/Refractory Large B Cell Lymphoma. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514440-86-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514440-86-00</a>	A2
77	2023-508196-36-00	Karolinska University Hospital. 2025. Primary treatment of follicular lymphoma with rituximab-lenalidomide- tafasitamab for high-risk disease and rituximab-lenalidomide with a 1:1 randomization to tafasitamab for low-risk disease: a phase II study – NLG-FL7. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508196-36-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508196-36-00?lang=en</a>	A1
78	2024-518275-64-00	Instytut Hematologii i Transfuzjologii. 2020. A phase II efficacy and safety study of cell-free circulating tumor DNA-guided commencement of second-line treatment in patients with DLBCL/HGBCL relapse. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518275-64-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518275-64-00?lang=en</a>	A5
79	2024-515690-10-00	Celgene Corp. 2019. A PHASE I/II, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY EFFICACY OF AN ORALLY AVAILABLE SMALL MOLECULE, CC-99282, ALONE AND IN COMBINATION WITH ANTI-LYMPHOMA AGENTS IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY NON-HODGKIN	A2

		LYMPHOMAS (R/R NHL). <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515690-10-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515690-10-00?lang=en</a>	
80	2024-514775-17-00	Universitaetsmedizin der Johannes Gutenberg-Universitaet Mainz KöR. A prospective, multicenter phase II trial investigating Gemcitabine/Oxaliplatin/Rituximab with Tafasitamab (MOR208) for patients with relapsed/refractory transformed or Aggressive Lymphoma (GOAL II). <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514775-17-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514775-17-00?lang=en</a>	A2
81	2024-511336-28-00	Universitaetsklinikum Tuebingen AöR. 2022. A Prospective Phase I/II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab (MOR00208) in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Acute B Lineage Leukemia. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511336-28-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511336-28-00?lang=en</a>	A5
82	2024-514122-23-00	Association International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 2021. Phase II trial of acalabrutinib in combination with tafasitamab in patients with previously treated marginal zone lymphomas (MZL). <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514122-23-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514122-23-00?lang=en</a>	A2
83	2022-500237-92-00	Incyte Corp. 2021. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the efficacy and safety of tafasitamab plus lenalidomide in addition to R-CHOP versus R CHOP in previously untreated, high-intermediate and high-risk patients with newly-diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [frontMIND]. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500237-92-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500237-92-00?lang=en</a>	A1
84	2023-507993-42-00	Incyte Corp. 2022. A Phase 1b/2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Modified Tafasitamab IV Dosing Regimen Combined with Lenalidomide (LEN) in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) (MINDway). <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507993-42-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507993-42-00?lang=en</a>	A5
85	2023-507286-25-00	LYSARC. 2021. VERLEN - Phase II, Open-Label Study evaluating efficacy of Lenalidomide and Tafasitamab combination associated to Rituximab in frontline Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients of 80 y/o or older. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507286-25-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507286-25-00?lang=en</a>	A5
86	2023-505579-53-00	Incyte Corp. 2022. A Phase 3, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and	A5

		Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505579-53-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505579-53-00?lang=en</a>	
87	2022-502790-42-00	University Of Cologne. 2023. Pilot-trial of methotrexate, tafasitamab (Minjuvi®), lenalidomide (Revlimid®) and rituximab in patients ineligible for HCT-ASCT with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) -MTR². <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502790-42-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502790-42-00?lang=en</a>	A5
88	2022-501687-18-00	Incyte Corp. 2020. INCB 50465-801: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Rollover Study to Provide Continued Treatment for Participants Previously Enrolled in Studies of Parsaclisib (INCB050465). <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501687-18-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501687-18-00?lang=en</a>	A2
89	2022-500765-27-00	Incyte Corp. 2022. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Provide Continued Treatment for Patients with Hematologic Malignancies Previously Enrolled in Studies with Tafasitamab. <a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500765-27-00?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500765-27-00?lang=en</a>	A5

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie inMIND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) des Grades 1 bis 3a.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie inMIND ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Das Zuteilungsverhältnis liegt bei 1:1.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Studienprotokoll wurde auf den 08.10.2020 datiert. Der erste Patient wurde am 16.04.2021 behandelt und der Datenschnitt erfolgte am 23.02.2024. Bis dahin wurde das Studienprotokoll neunmal angepasst. Die Studie inMIND ist nicht abgeschlossen.</p> <p>Wesentliche Änderungen des Protokolls sind im Folgenden aufgeführt:</p> <p><b>Amendment 1 (25.11.2020):</b></p> <p>Die nachfolgenden Änderungen wurden aufgrund von Anmerkungen und Anforderungen der FDA vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Endpunkt „MRD (engl. minimal residual disease)-Negativitätsrate bei EOT (engl. end of treatment)“ der FL-Population wurde aus der Liste der wichtigen sekundären Endpunkte entfernt und zu einem „regulären“ sekundären Endpunkt herabgestuft, der nun „MRD-Negativitätsrate (&lt; 1 Resttumorzelle pro 10<sup>4</sup> normale Zellen) bei EOT in der FL und der Gesamtpopulation“ lautet.</li> <li>• Präzisierung des Ausschlusskriteriums 5 dahingehend, dass die Teilnehmer bei der Voruntersuchung eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mittels 2D-ECHO oder MUGA (engl. multigated acquisition) erhalten. Der Text wurde folgendermaßen angepasst: „Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, die eine lebenslange Erhaltungstherapie wegen lebensbedrohlicher Arrhythmien erforderlich macht“ wurde ersetzt durch „Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion &lt; 50 %, beurteilt mittels 2D-Echokardiographie oder MUGA-Scan)“. Eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mittels 2D-ECHO oder MUGA wurde bei der Voruntersuchung ergänzt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der Einschlusskriterien dahingehend, dass der CD (engl. cluster of differentiation) 19- und CD20-Status der Erkrankung der Teilnehmer mittels Durchflusszytometrie oder Immunhistochemie bestimmt wurde.</li> <li>• Abschnitte mit detaillierten Angaben für die Behandlung mit Tafasitamab/Placebo im Falle eines wiederkehrenden IRR (engl. infusion related reaction) Grad 2 oder CRS (engl. cytokine release syndrom) Grad 1 wurden hinzugefügt.</li> <li>• In den Abschnitten für die Behandlung mit Tafasitamab/Placebo bei wiederkehrender IRR des Grades 3 oder CRS des Grades 2 wurde präzisiert, dass Tafasitamab/Placebo dauerhaft abgesetzt werden soll.</li> <li>• Weiterhin wurde präzisiert, dass Tafasitamab/Placebo ebenfalls dauerhaft abgesetzt wird, wenn bei einem Teilnehmer IRR Grad 4 oder CRS Grad 3 oder 4 auftritt.</li> <li>• Ein Abschnitt, der die Behandlung im Falle des Auftretens einer nicht-hämatologischen Toxizität beschreibt, wurde ergänzt.</li> <li>• Ein Abschnitt über die Behandlung mit Lenalidomid bei Teilnehmern mit einer Nierenfunktionsstörung des Grades 3 oder höher wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (16.12.2020):</b></p> <p>Das Amendment 2 wurde durchgeführt, um die Abschnitte zum Tumor-Lyse Syndrom (TLS)- zu aktualisieren und präzisieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Endpunkte im Zusammenhang mit Analysen mittels Zytometrie, Immunphänotypisierung und T-Zell-Rezeptor-Sequenzierungsanalysen wurden entfernt, da es sich um explorative Endpunkte handelt und auf der Grundlage der derzeitigen Validierungsdaten keine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse gewährleistet werden konnte.</li> <li>• Es wurde präzisiert, dass die Analyse des Expressionsniveaus von CD19 und CD20 im Tumorgewebe bei einem Rezidiv durchgeführt wird.</li> <li>• Präzision des Ausschlusskriteriums 7: Der Ausschluss aufgrund einer aktiven systemischen Infektion beinhaltet einen positiven SARS-CoV-2-Test.</li> <li>• Wenn vor Ort umsetzbar, wurde die Möglichkeit, die Rituximab-Infusion am Tag nach der Verabreichung von Tafasitamab zu verabreichen oder die Infusion auf zwei aufeinanderfolgende Tage aufzuteilen,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ergänzt. Es wurde präzisiert, dass das Placebo vor Ort beschafft und an eine nicht verblindete Apotheke geliefert wurde und, dass die Standorte die Möglichkeit haben, Rituximab über das IRT-System vom Sponsor zu beziehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Abschnitt zur Tumor-Lyse-Syndrom Prophylaxe wurden Richtlinien zur Präzisierung der Prophylaxe zur Prävention von TLS hinzugefügt.</li> <li>• Zur Klarstellung der Probenverwaltung für MRD-Untersuchungen wurde präzisiert, dass Knochenmarkbiopsieproben an das lokale Labor und Knochenmarkaspirate an das Zentrallabor zu senden waren. Außerdem wurde ein Hinweis hinzugefügt, dass die Knochenmarkbiopsie bei EOT nach klinischer Indikation durchzuführen waren. Knochenmarkaspirate waren zum Zeitpunkt des vollständigen radiologischen Ansprechens und nach klinischer Indikation zu entnehmen und die Ergebnisse des pathologischen Befunds der Knochenmarkbiopsie waren in das eCRF einzutragen.</li> <li>• Korrektur eines Tippfehlers, um klarzustellen, dass die Schwangerschaftstests eine Mindestempfindlichkeit von 25 mIU/ml (und nicht 25 IU/ml) aufweisen müssen. Klarstellung, dass Urin-Schwangerschaftstests durch Serumtests ersetzt werden können.</li> <li>• Ergänzung, dass abnormale Elektrokardiogramm (EKGs) in den Analysen der Sicherheit nach Behandlungsarm zusammengefasst werden.</li> </ul> <p><b>Amendment 2-EU (01.03.2021):</b></p> <p>Amendment 2-EU wurde aufgrund von Anmerkungen und Anforderungen der VHP (engl. Voluntary Harmonisation Procedure) durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeit von Tafasitamab (16,9 Tage) wurde die EOT-Visite von 4 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auf 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung geändert. Ebenfalls wurde die Erfassung von Angaben zu unerwünschten Ereignissen, Begleitmedikationen, Schwangerschaften, Eingriffe, Krankenhausaufenthalten und abnormalen Laborbefunden von 30 Tage auf 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung geändert.</li> <li>• Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung der Studienbehandlung wurde das Ausschlusskriterium</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„Teilnehmer, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung mit einem Lebendimpfstoff geimpft wurden“ ergänzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde präzisiert, dass wenn das IDMC (engl independent data monitoring committee) eine hämatologische Nebenwirkung des Grades 5 feststellte, die mit Tafasitamab in Zusammenhang stand, unverzüglich eine Sicherheitsüberprüfung durchgeführt und die weitere Aufnahme in die Studie eingestellt werden musste.</li> <li>• Eine Aktualisierung zum Toxizitätsmanagement bei febriler Neutropenie wurde vorgenommen.</li> <li>• Daten zur Inzidenz und Managementrichtlinien für die On-Target-Toxizität Hypogammaglobulinämie wurden aufgenommen, da zu den primären Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Monotherapie mit Tafasitamab auch solche zählen, die durch die B-Zell-Depletion hervorgerufen werden.</li> <li>• Aufnahme zusätzlicher Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS und Dauer des Ansprechens (DoR), um die Zensierungsregeln der EMA (engl. European Medicines Agency) anzuwenden.</li> </ul> <p><b>Amendment 2-EU2 (24.03.2021):</b> Amendment 2-EU-2 wurde aufgrund von Anmerkungen und Anforderungen der VHP durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde präzisiert, dass Rituximab als IMP (engl. investigational medicinal product) angesehen wird.</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (04.03.2021):</b> Die nachfolgenden Änderungen wurden aufgrund von Anmerkungen und Anforderungen der VHP vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweise bezüglich möglicher Wechselwirkungen zwischen Medikamenten bei der Einnahme von Begleitmedikationen wurden in Übereinstimmung mit der Fachinformation für Lenalidomid, aufgenommen.</li> <li>• Ergänzung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Auswirkungen einer nachfolgenden Antilymphomtherapie.</li> <li>• Klarstellung, dass auch deskriptive Analysen für andere Wirksamkeitsendpunkte neben dem primären Endpunkt bereitgestellt wurden und das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) nicht bei der PFS- Interimsanalysen analysiert wird.</li> </ul> <p><b>Amendment 4 (30.07.2021):</b> Amendment 4 wurde durchgeführt, um Fragen der Prüfarzte zu adressieren, japanische Standorte in die Studie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufzunehmen und Änderungen aus früheren lokalen Änderungen zu integrieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Japan wurde als Studienort in die Studie aufgenommen.</li> <li>• Einschlusskriterium 6 wurde in Bezug auf die Durchführung der Biopsie präzisiert. Einschlusskriterium 7 wurde aufgrund von Anpassungen an die NCCN (engl. National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinien dahingehend geändert, dass mindestens 4 statt 6 Dosen einer vorherigen anti-CD20-Immuntherapie erforderlich waren, um für die Studie in Frage zu kommen. Für Kriterium 8 wurde präzisiert, dass ein Teilnehmer, der sich nach der letzten vorherigen Behandlungslinie in Remission befand, nicht teilnahmeberechtigt war.</li> <li>• Dies Einschlusskriterien 9 und 9a wurden in die Kriterien 9 und 10 aufgeteilt, um klarzustellen, dass die GELF(franz. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)-Kriterien als Leitlinien dienen, diese nur für FL-Patienten gelten und dass die Läsion durch Computertomografie (CT) und/oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als messbar bestätigt werden muss (PET-negative Läsionen, die durch CT messbar sind, sind ebenfalls zulässig).</li> <li>• Es wurden Leitlinien für die Verabreichung von Tafasitamab bei Gewichtsveränderungen und für die Zubereitung der Tafasitamab/Placebo-Lösung für Teilnehmer über 160 kg hinzugefügt.</li> <li>• Aktualisierung, dass die Objektträgerdicke bei 2 bis 2,5 mm liegen musste, ein CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittel akzeptabel sein konnte (wenn eine Durchführung mit Kontrastmittel nicht möglich war), und dass die CT/MRT- und PET-Untersuchungen zur Baseline herangezogen wurden um das jeweilige Ansprechen mittels CT/MRT- und PET-zu bewerten.</li> <li>• Es wurde präzisiert, dass schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und SUE-Aktualisierungen zunächst über das elektronische Datenerfassungs-System an Incyte Pharmacovigilance übermittelt werden müssen.</li> <li>• Richtlinien/Definitionen für den Fall einer Überdosierung mit Rituximab wurden hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Amendment 5 (22.10.2021):</b> Amendment 5 wurde durchgeführt, um den Abschnitt „Hintergrundinformationen“ zu aktualisieren, um ihn gemäß</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der VHP-Anforderung an die aktualisierten Informationen der Broschüre für Prüfarzte anzupassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Abschnitt zur Kombinationstherapie mit Tafasitamab und Lenalidomid bei Non-Hodgkin-Lymphomen wurde mit Formulierungen aus der neuesten Version der Broschüre für Prüfarzte aktualisiert.</li> <li>• Die Angabe zur Meldung von SUEs zu den in Deutschland eingeschriebenen Teilnehmern wurde geändert, um alle Standorte einzubeziehen.</li> </ul> <p><b>Amendment 6 (15.05.2022):</b></p> <p>Amendment 6 wurde durchgeführt, um den Protokollwortlaut zu aktualisieren und um Klarheit über Prozesse und Verfahren zu schaffen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CyTOF wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt, um den Wirkmechanismus und die pharmakodynamischen Wirkungen von Tafasitamab zu bewerten. Die explorativen Endpunkte der CD19-Analyse und anderer Mutationen sowie die NK-Zellzahl und Makrophagenzahl wurden gestrichen.</li> <li>• Aufgrund zahlreicher Fragen von den Studienzentren wurde eine Beschreibung hinzugefügt, um die Anpassung der Dosierung und des Dosierungsplans für die Studienwirkstoffe bei hämatologischen Toxizitäten zu präzisieren.</li> <li>• Es wurde der Hinweis hinzugefügt, dass andere Dosierungen und/oder Dosierungsschemata für Lenalidomid nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors und dessen Genehmigung möglich sind. Eine Dosisanpassung bezüglich wurde Lenalidomid vorgenommen, da der Wortlaut im Protokoll restriktiver war als die Produktbeschreibung, die eine Dosisanpassung auf weniger als 5 mg einmal täglich zulässt.</li> </ul> <p><b>Amendment 7 (18.04.2023):</b></p> <p>Amendment 7 wurde durchgeführt, um die Überprüfung durch ein unabhängiges zentrales Komitee (engl. independent review committee, IRC) als sekundäres Ziel aufzunehmen, die CyTOF-Analyse zu entfernen und den Zeitpunkt verschiedener Studienbesuche und Verfahren weiter zu präzisieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bewertung durch das IRC wurde in die Wirksamkeitsbewertung aufgenommen und als Endpunkt hinzugefügt.</li> <li>• Klarstellung, dass die Dosis von Lenalidomid bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz auf 10 mg täglich reduziert werden musste.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Folgende Änderungen wurden im Zeitplan Analysezeitpunkte vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Ein Zeitfenster für die EOT-Visite wurde für Patienten hinzugefügt, die die vorgeschriebene Studienbehandlung abgeschlossen hatten.</li> <li>b. Zeitpunkt für den Safety-Follow-Up wurde als 90 Tage nach EOT (<math>\pm</math> 7 Tage) präzisiert.</li> <li>c. Zeitplan für die Erfassung der Lebensqualität wurde überarbeitet, um ihn an die Zeitpunkte der Wirksamkeitsbewertung nach EOT anzupassen.</li> </ul> </li> <li>• Der Endpunkt CyTOF Analyse wurde aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Proben entfernt.</li> <li>• In die Screening-Verfahren wurde auf Anfrage der Ethikkommission bezüglich der Überprüfung der Teilnahmeberechtigung eine Ergänzung inkludiert: die auf folgende Dokumente hinwies: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Dokumente, die zur Unterstützung der Anmeldeformulare für Kandidaten erforderlich sind und</li> <li>b. Dokumente, die bestätigen, dass die Teilnahmeberechtigung eines Teilnehmers vom Prüfarzt festgestellt wurde.</li> </ul> </li> <li>• Zum Angleich mit der IDMC-Satzung wurde der Umfang der Zwischenanalyse präzisiert und Bestimmungen bezüglich bestimmter Toxizitäten der Grade 4/5 wurden entfernt.</li> <li>• Gründe für den Abbruch der Behandlung wurden ergänzt durch mangelnde Wirksamkeit und Krankheitsprogression.</li> <li>• Gründe für den Rückzug aus der Studie wurden präzisiert.</li> <li>• Klarstellung, dass Bewertungen des Versorgungsstandards, die außerhalb des 28-tägigen Screening-Zeitraums erfolgten, mit Zustimmung des Sponsors zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung herangezogen werden konnten.</li> <li>• Der Abschnitt zu radiografischen und metabolischen Bildgebungsuntersuchungen wurde überarbeitet, um sicherzustellen, dass diese zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt werden: Teilnehmer mit FDG-negativer Erkrankung benötigen keine wiederholten PET-Untersuchungen und Teilnehmer mit FDG-positiver Erkrankung benötigen nur eine weitere PET-Untersuchung (entweder bei radiologischer CR oder bei EOT). Es wurde</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klargestellt, dass der Zeitplan für die radiologische Bildgebung während der Behandlung und der Efficacy-Follow-Ups eingehalten werden muss.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde präzisiert, dass das Safety-Follow-Up 90 Tage nach dem EOT erfolgt.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass Teilnehmer, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, weiterhin einer Untersuchung unterzogen werden, bis die Erkrankung fortschreitet, eine neue Krebstherapie begonnen wird, die Einwilligung widerrufen wird, die Nachverfolgung nicht mehr möglich ist oder der Tod eintritt.</li> <li>• Klarstellung, dass alle SUEs, die mehr als 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftreten, gemeldet werden müssen und die Überwachung bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie oder bis zum Ende der Studie fortgesetzt werden muss.</li> <li>• Ergänzung des Abschnitts zu klinischen relevanten unerwünschten Ereignissen gemäß eCRF, um eine zweite Methodik zu , die für diese Analyse verwendet wird. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs) werden von den Prüfern in der klinischen Datenbank identifiziert, aber auch programmgesteuert berücksichtigt.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien (7):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter von <math>\geq 18</math> Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (engl. informed consent form, ICF)</li> <li>• Verständnis und Bereitschaft zur Unterzeichnung einer schriftlichen ICF zur Durchführung der Studie</li> <li>• Histologisch bestätigtes follikuläres Lymphom des Grades 1, 2 oder 3a; Expression von CD19<sup>+</sup> und CD20<sup>+</sup> auf den Zellen des Lymphoms (vor dem Zeitpunkt der Randomisierung dokumentiert)</li> <li>• Die Bereitschaft, einer Empfängnisverhütung basierend auf den folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Männliche Teilnehmer mit Reproduktionspotenzial mussten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (99 %ige Sicherheit der Empfängnisverhütung) vom Zeitpunkt des Screenings bis 180 Tage (6 Monate) nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Dies galt auch wenn die Teilnehmer sich zuvor einer Vasektomie unterzogen hatten. Ebenso musste in diesem Zeitraum auf eine Samenspende verzichtet werden. Geeignete</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmethoden, wurden den Teilnehmern mitgeteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen im gebärfähigen Alter: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mussten sich verpflichten, entweder kontinuierlich auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder sich bereit erklären, geeignete Verhütungsmethoden anzuwenden. Dafür mussten mindestens zwei unterschiedliche Verhütungsmethoden kombiniert werden, um eine mindestens 99 %ige Sicherheit der Empfängnisverhütung zu garantieren. Zusätzliche musste eine wirksame (Barriere)-Methode zur Verhütung angewendet werden. Die Verhütung musste mindestens vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Behandlungsperiode, Pausen oder Unterbrechungen der Behandlung und mindestens 180 Tage (6 Monate) nach Ende der Verabreichung der Studienmedikation angewendet werden. Geeignete Methoden, um eine mindestens 99 %ige Sicherheit der Empfängnisverhütung zu garantieren, wurden den Teilnehmern mitgeteilt. Aufgrund des erhöhten Risikos einer venösen Thromboembolie wurden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Wenn die Patientin bereits kombinierte orale Kontrazeptiva einnahm, wurde auf eine andere geeignete Verhütungsmethode umgestellt. Das Risiko einer venösen Thromboembolie besteht bis zu vier bis sechs Wochen nach Absetzen des kombinierten oralen Kontrazeptivums.</li> <li>▪ mussten einen Serum-negativen Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings (innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation) und am ersten Tag (innerhalb von 24 Stunden) vor Start der ersten Dosis der</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Lenalidomid aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mussten sich zu kontinuierlichen Schwangerschaftstests während der Studie bereiterklären. Die Schwangerschaftstests wurden wöchentlich während des ersten Monats der Behandlung mit der Studienmedikation und von da an monatlich (bei Frauen mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus) oder alle zwei Wochen (bei Frauen mit einem unregelmäßigen Menstruationszyklus) durchgeführt. Dies erfolgte auch wenn die Patientin auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichtete, bis inklusive der Visite zum Ende der Behandlung (EOT).</li> <li>▪ mussten sowohl das Stillen, sowie das Spenden von Eizellen während der Studienlaufzeit und bis 180 Tage (6 Monate) nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation unterlassen.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen ohne Gebärfähigkeit (bestätigt über das Ausbleiben der Menstruation für mindestens 12 Monate oder 2 FSH-Messungen (follikelstimulierendes Hormon), die im postmenopausalen Bereich liegen) waren teilnahmeberechtigt.</li> <li>○ Alle Teilnehmer der Studie wurden vor Antritt über die Möglichkeit der Spende oder Kryokonservierung von Keimzellen, sofern anwendbar, informiert.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wurden darüber informiert, dass von Lenalidomid ein potenzielles teratogenes Risiko ausgeht.</li> <li>○ durften während der Behandlungsperiode mit der Studienmedikation und für 28 Tage nach Unterbrechung der Behandlung kein Blut spenden.</li> <li>○ durften die Studienmedikation nicht mit anderen Personen teilen.</li> <li>○ mussten zustimmen, über Vorsichtsmaßnahmen während der Schwangerschaft und das Risiko einer Exposition des Fötus aufgeklärt worden zu sein.</li> <li>○ mussten eine nach Einschätzung des Prüfarztes adäquate Prophylaxe und/oder</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie gegen thromboembolische Ereignisse (wie täglich 70 bis 325 mg Aspirin, oder niedermolekulares Heparin) erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mussten alle studienbezogenen Prozeduren, Medikamenteneinnahmen und Evaluationen verstehen und einhalten (nach Einschätzung des Prüfarztes).</li> <li>○ durften keine Vorgeschichte in der Nichteinhaltung von Vorschriften haben oder als potenziell unzuverlässig und/oder unkooperativ gelten (nach Einschätzung des Prüfarztes).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgewebe, welches für eine retrospektive zentrale pathologische Untersuchung und korrelative Studien ausreicht, musste bereitgestellt werden. Es musste eine neue Biopsie durchgeführt werden, wenn ein Progress oder ein Rezidiv der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der initialen Diagnose (POD24) auftrat, um histologische Transformation oder Fehldiagnosen auszuschließen. Eine aktuelle Biopsie wurde, wenn klinisch machbar, bevorzugt. Wenn dies nicht der Fall war, wurde ein Archivierungsexemplar verwendet. Dies galt nicht bei POD24-Patienten.</li> <li>• Die Teilnehmer mussten bereits mit mindestens einer systemischen anti-CD20-gerichteten Immun- oder Chemoimmuntherapie behandelt worden sein. Diese umfassen: Rituximab-Monotherapie oder Chemotherapie kombiniert mit einer Immuntherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab (mit oder ohne Erhaltungphase). In der vorherigen Therapie mussten mindestens vier Dosen der anti-CD20-gerichteten Immuntherapie verabreicht worden sein. Als adäquate systemische Vortherapie zählten keine lokal begrenzten Strahlentherapien angewendet in einem frühen Krankheitsstadium und Therapien zur Behandlung der Hepatitis B oder C oder <i>H. pylori</i> Eradikation.</li> <li>• Bei Teilnehmern musste eine refraktäre, rezidierte oder progressive Erkrankung nach der Behandlung mit einer systemischen Therapie nachgewiesen worden sein. Patienten, die sich nach mindestens einer vorherigen Therapie noch in Remission (vollständig oder partiell) befanden, waren nicht zugelassen. Eine refraktäre, rezidierte oder progressive Erkrankung wurden folgendermaßen definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rezidiertes folliculäres Lymphom: Rezidiert <math>\geq 6</math> Monate nach dem initialen Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie</li> <li>○ Refraktäres folliculäres Lymphom: Mit der letzten Behandlung wurde weniger als ein</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>partielles Ansprechen erreicht oder das Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie dauerte weniger als 6 Monate an</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progressives follikuläres Lymphom: Eine progressive Erkrankung nach initialem Ansprechen mit unveränderter Erkrankung auf die initiale Behandlung</li> <li>• Es musste eine Notwendigkeit zur Behandlung der refraktären, rezidierten oder progressiven Erkrankung vom Prüfarzt bestimmt worden sein. Als Richtlinie wurden die GELF-Kriterien (franz. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) verwendet.</li> <li>• Die Teilnehmer mussten mindestens einen messbaren Krankheitsherd haben. Eine radiografisch nachweisbare Lymphadenopathie wurde durch die Anwesenheit mindestens einer nodalen Läsion &gt; 1,5 cm im längsten Durchmesser oder als mindestens eine extranodale Läsion &gt; 1 cm im längsten Durchmesser definiert (11). Die Läsion musste durch die Messung mit Computertomografie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT spätestens zum Zeitpunkt der Randomisierung bestätigt werden. Teilnehmer mit PET-negativen Läsionen, die aber durch MRT oder CT nachweisbar waren, wurden zugelassen und auch weiterhin mit CT oder MRT untersucht. Zusätzliche PET-Scans konnten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt werden, waren aber nicht notwendig.</li> <li>• ECOG-Performance-Status (engl. Follicular Lymphoma International Prognostic Index) von 0 bis 2</li> <li>• Teilnehmer mussten zum Screening folgende Laborwerte wie in Tabelle 4-18 beschrieben aufweisen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien (7):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen, die schwanger waren oder gestillt haben. In japanischen Studienzentren mussten stillende Frauen, die an der Studie teilnehmen wollten, das Stillen mindestens 90 Tage vor Erhalt der Studienmedikation einstellen. Auch während der Studie und 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation mussten diese auf das Stillen verzichten.</li> <li>• Patienten mit einer Vorgeschichte oder einer aktuellen Histologie, die nicht dem follikulären Lymphom (FL) entsprach, oder mit klinischen Hinweisen auf ein transformiertes Lymphom gemäß Bewertung des Prüfarztes</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer Vorgeschichte einer Strahlentherapie bei <math>\geq 25</math> % des Knochenmarks aufgrund anderer Erkrankungen</li> <li>• Patienten mit einer Vorgeschichte einer nicht-hämatologischen Malignität mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bösartige Erkrankung, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und bei der seit mehr als zwei Jahren vor der Untersuchung keine Anzeichen einer aktiven Erkrankung vorliegen</li> <li>○ Adäquat behandeltes malignes Lentigo-Melanom ohne aktuelle Anzeichen einer Erkrankung oder adäquat kontrollierter nicht-melanomatöser Hautkrebs</li> <li>○ Adäquat behandeltes Karzinom in situ ohne aktuelle Anzeichen einer Erkrankung</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion <math>&lt; 50</math> %, gemessen mittels 2D-Echokardiographie oder MUGA-Scan (engl. multigated acquisition, mehrstufige Erfassung))</li> <li>• Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bekanntem positiven Testergebnis HCV (Hepatitis C Virus) mit Anti-HCV-Serologietest und einem positiven Test auf HCV-RNA (engl. ribonucleic acid, Ribonukleinsäure). Patienten mit positiver Serologie mussten auf HCV-RNA getestet worden sein und waren nur bei negativem HCV-RNA-Befund teilnahmeberechtigt.</li> <li>○ Bekanntem positiven Testergebnis für eine chronische Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion (definiert durch HBsAg-Positivität (engl. hepatitis B surface antigen, Hepatitis-B-Oberflächenantigen)). Patienten mit okkulten oder früherer HBV-Infektion (definiert als negativer HBsAg-Befund und positiver HBcAb-Befund) konnten einbezogen werden, wenn HBV-DNA nicht nachweisbar war, und sie bereit waren, sich monatlichen DNA-Tests zu unterziehen. Eine antivirale Prophylaxe konnte gemäß den institutionellen Richtlinien verabreicht werden. Patienten, die nach der Impfung oder einer zuvor geheilten Hepatitis B schützende HBsAb-Titer aufwiesen (HBsAb-positiv, HBcAb-negativ und HBsAg-negativ) waren teilnahmeberechtigt.</li> <li>○ Seropositivität für oder aktive Virusinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) in der Anamnese</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ aktiver systemischer Infektion (einschließlich SARS-CoV-2-positivem Test)</li> <li>○ stark geschwächtem Immunsystem</li> <li>○ bekannter Beteiligung des ZNS (Zentrales Nervensystem)</li> <li>○ unkontrollierter Begleiterkrankung</li> <li>○ einer Vorgeschichte oder einem Nachweis einer klinisch signifikanten Herz-Kreislauf-, ZNS- und/oder anderen systemischen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie ausschloss oder die Fähigkeit des Teilnehmers zur Einwilligung nach Aufklärung beeinträchtigte</li> <li>○ einer Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten</li> <li>○ einer Vorgeschichte oder einem Nachweis seltener erblicher Probleme mit Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption</li> <li>○ größeren chirurgischen Eingriffen (mit Ausnahme von Lymphknotenbiopsien) innerhalb von 28 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, es sei denn, der Patient hatte sich zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung vollständig erholt</li> <li>○ jeder systemischen Anti-Lymphom-Therapie und/oder experimenteller Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn von Zyklus 1</li> <li>○ jedem Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes die uneingeschränkte Teilnahme an der Studie beeinträchtigen, (einschließlich der Verabreichung der Studienbehandlung und der Teilnahme an erforderlichen Studienbesuchen), ein erhebliches Risiko für den Teilnehmer darstellen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen würde.</li> <li>○ einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Verbindungen mit ähnlicher biologischer oder chemischer Zusammensetzung wie Tafasitamab, immunmodulatorischen Arzneimitteln, Rituximab, anderen monoklonalen Antikörpern und/oder den in den Formulierungen der Studienmedikation enthaltenen Hilfsstoffen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Patienten, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung (Zyklus 1, Tag 1) verabreicht bekommen hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die eine vorherige Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab erhielten</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war die Incyte Corporation.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 23.02.2024 waren insgesamt 199 Studienzentren verteilt über Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten an der Durchführung der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie (RCT) inMIND beteiligt.</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Ein Behandlungszyklus war definiert als 28 Kalendertage und umfasste die Behandlung mit Tafasitamab/Placebo, Lenalidomid und Rituximab. Die Behandlungsdauer begann für jeden Teilnehmer mit der ersten Verabreichung der Studienmedikation am Tag 1 des Zyklus 1 (C1D1). Die Studienmedikation umfasste Tafasitamab/Placebo, Lenalidomid und Rituximab. Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab waren das Prüfpräparat (engl. investigational medicinal product, IMP) (7).</p> <p><b>Behandlung mit Tafasitamab oder Placebo:</b></p> <p>In der Studie inMIND wurde Tafasitamab oder ein entsprechendes Placebo (0,9 %ige Kochsalzlösung) in einer Dosierung von 12 mg/kg als intravenöse Infusion verabreicht. Die Zyklen 1 bis 3 wurden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht, die Zyklen 4 bis 12 an den Tagen 1 und 15. Eine Dosisreduktion von Tafasitamab/Placebo war nicht zulässig. Bei schweren Infusionsbedingten Reaktionen (IRR), allergischen Reaktionen, Infektionen, febriler Neutropenie oder schwerer hämatologischer Toxizität konnte die Behandlung unterbrochen oder abgebrochen werden. Eine Verzögerung der Verabreichung von Tafasitamab/Placebo war um maximal 2 Tage zulässig. Wenn die Verzögerung länger als 2 Tage dauerte, musste die Verabreichung von Tafasitamab/Placebo vollständig ausgelassen werden und die nächste planmäßige Dosis wurde verabreicht (wenn beispielsweise eine Infusion am Tag 8 ausgelassen wurde, wurde die nächste Dosis am Tag 15 verabreicht). Tafasitamab wurde vom Sponsor an eine nicht verblindete Apotheke geliefert. Das Placebo wurde lokal bezogen und an eine nicht verblindete Apotheke geliefert. Bei Gewichtsveränderungen sollte die Dosierung von Tafasitamab auf dem Gewicht des Patienten basieren, das beim letzten Behandlungszyklus gemessen wurde.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Behandlung mit Rituximab:</b></p> <p>Rituximab (einschließlich Biosimilars) wurde in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion verabreicht. Zyklus 1 wurde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht, Zyklen 2 bis 5 an Tag 1. Rituximab sollte etwa 30 Minuten, jedoch nicht weniger als 15 Minuten, nach Beendigung der Tafasitamab-/Placebo-Infusion verabreicht werden. Die Studienzentren hatten die Möglichkeit, Rituximab über die IRT (engl. Interactive response technology) vom Sponsor zu beziehen. Rituximab konnte gegebenenfalls auch von den Studienzentren bezogen werden. Aus logistischen Gründen konnte Rituximab am Tag nach der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden, oder die Verabreichung konnte entsprechend der lokalen Praxis und dem Standard der Einrichtung über zwei aufeinanderfolgende Tage verteilt werden. Dosisanpassungen von Rituximab waren zulässig, wenn gemäß der Produktinformation, der USPI (engl. United States prescribing information) und den geltenden institutionellen Richtlinien klinisch angezeigt.</p> <p><b>Behandlung mit Lenalidomid:</b></p> <p>Lenalidomid (einschließlich Generika) wurde in einer Dosierung von 20 mg oral verabreicht. Die Zyklen 1 bis 12 wurden an den Tagen 1 bis 21 jeweils ungefähr zur gleichen Tageszeit verabreicht. Lenalidomid wurde den Studienzentren vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <math>\geq 30</math> ml/min bis <math>&lt; 60</math> ml/min) musste die Anfangsdosis von Lenalidomid unter Beibehaltung des gleichen Dosierungsschemas auf 10 mg täglich reduziert werden. Die Dosis von Lenalidomid konnte an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn nach 2 Zyklen keine Lenalidomid-bedingte Toxizität des Grades 3/4 auftraten.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS) erhoben durch den Prüfarzt wurde anhand der Lugano Kriterien bestimmt (11). Das PFS wurde definiert als die Zeitspanne beginnend am Tag der Randomisierung bis zum Tag des ersten beobachteten Progresses oder dem Tod jeglicher Ursache je nachdem, was zuerst eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch den Prüfarzt für die FAS Teilpopulation A;</li> <li>• PFS erhoben durch den Prüfarzt für die FAS Teilpopulation B.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <p>Der Endpunkt PFS wurde zusätzlich durch ein unabhängiges Komitee (engl. independent review committee, IRC) erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch ein ICR für die FAS Teilpopulation A;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch ein ICR für die FAS Teilpopulation B.</li> </ul> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben für die FAS Teilpopulation A</li> <li>• Gesamtüberleben für die FAS Teilpopulation B</li> </ul> <p>Die Dauer des Ansprechens (engl. duration of response, DoR) ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten gemessenen Tumoransprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen wie in der Lugano Klassifikation definiert (11)). Die DoR wurde durch den Prüfarzt und ein IRC erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DoR erhoben durch den Prüfarzt für die FAS Teilpopulation A;</li> <li>• DoR erhoben durch den Prüfarzt für die FAS Teilpopulation B;</li> <li>• DoR erhoben durch ein IRC für die FAS Teilpopulation A;</li> <li>• DoR erhoben durch ein IRC für die FAS Teilpopulation B.</li> </ul> <p>Die Rate des Gesamtansprechens (engl. overall response rate, ORR) wurde in der Studie inMIND definiert als Anteil der Patienten, welche das beste Gesamtansprechen (vollständiges oder partiellen Ansprechen gemäß der Lugano Klassifikation (11), zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie jedoch vor einer Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Behandlung, gezeigt haben. Die ORR wurde durch den Prüfarzt und ein IRC erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR erhoben durch den Prüfarzt für die FDG-avide Teilpopulation A;</li> <li>• ORR erhoben durch den Prüfarzt für die FDG-avide Teilpopulation B;</li> <li>• ORR erhoben durch ein ICR für die FDG-avide Teilpopulation A;</li> <li>• ORR erhoben durch ein ICR für die FDG-avide Teilpopulation B.</li> </ul> <p>Die Rate der minimalen Resterkrankung (MRD-Negativität, engl. minimal residual disease-negativity) wurde in der Studie inMIND definiert als Anteil der Patienten, bei denen ein negatives MRD-Resultat am Ende der Behandlung nachgewiesen werden konnte. Als Schwellenwert wurden <math>10^{-5}</math> Zellen zum Ende der Behandlung (engl. end of treatment, EOT) definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDR-Negativität erhoben durch den Prüfarzt für das MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation A</li> <li>• MDR-Negativität erhoben durch den Prüfarzt für das MRD-Blutkonserven Set Teilpopulation B</li> </ul> <p>Die Rate der Patienten für die ein vollständiges Ansprechen, ermittelt durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CR), nachgewiesen wurde, wurde definiert als der Anteil der Patienten, welche per Lugano Klassifikation (11) ein</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vollständiges metabolisches Ansprechen mit einem PET negativen Ergebnis an einem beliebigen Zeitpunkt der Studie nach dem Beginn der Behandlung gezeigt haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PET-CR erhoben durch den Prüfarzt für die FDG-avide Teilpopulation A;</li> <li>• PET-CR erhoben durch den Prüfarzt für die FDG-avide Teilpopulation B.</li> </ul> <p>Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mithilfe des „European Quality of Life-Five Dimensions“ (EQ-5D) mit einer visuellen Analogskala (VAS) untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D VAS für das FAS.</li> </ul> <p>Die Symptomlast und die Gesundheits- und Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des standardisierten, patientenberichteten Messinstruments EORTC QLQ-C30 (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) für das FAS;</li> <li>• EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) für das FAS.</li> </ul> <p>Zur Erhebung der Lebensqualität der Patienten wurde der FACT-Lym (engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma) (Version 4) verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym für das FAS.</li> </ul> <p>Die Verträglichkeit und Sicherheit der Studienmedikation wurden auf Basis der Betrachtung unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet. Die Einschätzung des Schweregrades der UEs basierte auf den CTCAE (engl. Common Technology Criteria for Adverse Events) der Version 5.0 des National Cancer Instituts (NCI). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlungsphase und darüber hinaus bis 90 (<math>\pm</math> 7) Tage nach dem Ende der Behandlung (Safety-Follow-Up) erhoben, um mögliche Langzeiteffekte oder langfristige Auswirkungen der Studienmedikation feststellen zu können. Es werden alle TEAE unabhängig vom Schweregrade dargestellt. TEAE wurden gemäß dem Klassifikationssystem des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) der Version 26.0 und der System Organ Klasse (engl. system organ class, SOC) erfasst. Gemäß der MedRA Richtlinien werden die UEs nach SOC und PT (engl. preferred term) klassifiziert und nach Anzahl und prozentualem Anteil der betroffenen Patienten dargestellt. Als unter der Behandlung aufgetretene UEs (engl. treatment-emergent adverse event, TEAE) werden UEs gekennzeichnet, die erstmals nach der initialen Behandlung oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Behandlungsdosis aufgetreten sind oder bei denen die Behandlung zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden UEs geführt hat. Auch wenn das UE nicht eindeutig der Behandlung mit der Studienmedikation zuzuordnen ist, wird es als TEAE eingeordnet. Die UEs von besonderem Interesse (UESI) werden für die Anzahl und den</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>prozentualen Anteil der betroffenen Patienten, den Zeitpunkt des Einsetzens und der Dauer des Bestehens anhand eines elektronischen Prüfbogens (engl. electronic case report form, eCRF) erfasst. Das längste Anhalten eines UESIs wurde als die längste Zeitperiode zwischen Auftreten und dem Ausbleiben des Ereignisses definiert. Zu den Lenalidomidbedingten UESIs zählt eine zweite primäre Malignität (engl. second primary malignancy, SPM). Zu den betrachteten UESI zählen das Tumor-Lyse-Syndrom (TLS), therapiebedingte allergische Reaktionen/Hypersensitivitäten (Schweregrad &gt; 3), Infusionsbezogene Reaktionen (engl. infusion related reaction, IRR), Zytokinfreisetzungssyndrom, SPM, Hepatitis B Reaktivierung und progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE für die SAS Teilpopulation A;</li> <li>• UE für die SAS Teilpopulation B.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (engl. time to next treatment, TTNT) ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Start einer neuen systemischen Therapie zur Behandlung des follikulären Lymphoms oder dem Tod (jeglicher Ursache) der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTNT für die FAS Teilpopulation A;</li> <li>• TTNT für die FAS Teilpopulation B</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Amendment 6 (15.06.2022) wurde die CyTOF-Analyse als explorativer Endpunkt hinzugefügt, um den Wirkmechanismus und die pharmakodynamischen Wirkungen von Tafasitamab zu bewerten. Die explorativen Endpunkte der CD19-Analyse und anderer Mutationen sowie die NK-Zellzahl und Makrophagenzahl wurden gestrichen.</p> <p>Im Amendment 7 (18.04.2023) wurde der Endpunkt CyTOF Analyse entfernt aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Proben. Außerdem wurde die Bewertung durch das IRC in die Wirksamkeitsbewertung aufgenommen und als Endpunkt hinzugefügt.</p>
7	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt nahmen 548 Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom an der Studie inMIND teil. Diese wurden im Verhältnis 1:1 in den Verumarm mit Tafasitamab und Kontrollarm randomisiert.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war es, einen statistisch signifikanten Unterschied im PFS erhoben durch den Prüfarzt für die Kombination aus Tafasitamab mit Lenalidomid und Rituximab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab bei Patienten mit vorbehandeltem FL nachzuweisen. Es waren insgesamt 174 PFS-Ereignisse in der FL-Population erforderlich, um ein Hazard-Ratio (HR) von 0,65 mit einer Aussagekraft von 80 % in der Primäranalyse unter Verwendung eines 2-seitigen log-Rank-Tests bei einem <math>\alpha</math>-Niveau von 5 % und einem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierungsverhältnis von 1:1 zwischen den beiden Behandlungsarmen nachzuweisen.</p> <p>Unter der Annahme eines medianen PFS von 27,8 Monaten für die Kontrollgruppe, einer 21-monatigen Rekrutierungsphase, einer 12-monatigen Nachbeobachtungszeit für das PFS und einer Abbruchrate von 15 % mussten 528 auswertbare FL-Teilnehmer randomisiert werden.</p> <p>Mindestens 60 und bis zu 90 zusätzliche Teilnehmer mit Marginalzonenlymphom (MZL) wurden im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Anzahl der Teilnehmer mit MZL basiert auf dem erwarteten Anteil der Teilnehmer mit FL und MZL. Es wurde ein 2-stufiges Design mit einer Zwischenanalyse angewendet. Ergebnisse dieser Patienten werden im restlichen Dossier nicht dargestellt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, nachdem 20 % (ca. 35 Ereignisse) der erforderlichen Ereignisse im Endpunkt PFS durch den Prüfarzt bei Teilnehmern mit FL im FAS beobachtet wurden.</p> <p>Dies erfolgte etwa 15 Monate nach der Randomisierung des ersten Teilnehmers und nach der Randomisierung von etwa 338 von insgesamt 528 Teilnehmern mit FL in die Studie.</p> <p>Ein IDMC (engl. independent data monitoring committee) wurde an der Überprüfung der Ergebnisse der Zwischenanalyse beteiligt und konnte eine Beendigung der Studie empfehlen, wenn das beobachtete HR von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab bei Teilnehmern mit FL im FAS <math>\geq 1,05</math> betrug.</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit der Studienmedikation konnte unterbrochen werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, welche nicht durch das FL ausgelöst wurde, erforderte die permanente Unterbrechung der Studienmedikation. Dazu zählten das Auftreten eines UEs bedingt durch die Studienmedikation, welches nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sponsors, die Fähigkeit des Patienten einschränkte die studienspezifische Behandlung fortzuführen oder wenn eine Fortbehandlung nicht im besten Interesse des Patienten war. Führt das Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität zur Verzögerung der Studienmedikation um mehr als vier Wochen, wurde der Sponsor vom Prüfarzt kontaktiert. Die Behandlung wurde auch vorzeitig beendet, wenn die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Patienten,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Ermessen des Prüfarztes, durch die Studienmedikation gefährdet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auftreten eines radiologischen oder metabolischen Progresses gemäß der Lugano Klassifikation. Die Patienten sollten nach dem Auftreten eines Progresses so schnell wie möglich an der EOT-Visite teilnehmen und anschließend in die Follow-Up Periode (Sicherheit und Überleben) übergehen. Der Beginn einer neuen Therapie, sollte im eCRF festgehalten werden.</li> <li>• Bei mangelnder Wirksamkeit der Therapie oder ungenügendem Ansprechen der Patienten unter Abwesenheit eines metabolischen oder radiologischen Progresses, bei Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes eine neue Therapie benötigen. Die Patienten sollten so schnell wie möglich an der EOT-Visite teilnehmen und anschließend in die die Follow-Up Periode (Sicherheit und Überleben) übergehen. Der Beginn einer neuen Therapie, sollte im eCRF festgehalten werden.</li> <li>• Wurde die Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an der Studie widerrufen, sollten keine weiteren Daten, außer öffentlich zugängliche, vom Patienten angefordert oder erhoben werden. Auch wenn der Patient sich entschied die Studienmedikation zu unterbrechen, gab es die Möglichkeit zur Überwachung der Sicherheit, Progression oder des Überlebens in der Studie zu verbleiben.</li> <li>• Auftreten eines UEs, Nichteinhaltung der Vorschriften oder anderen die Gesundheit oder das Wohlbefinden der Patienten gefährdenden Ursachen (nach Ermessen des Prüfarztes).</li> <li>• Die Feststellung einer Schwangerschaft während der Studienteilnahme.</li> <li>• Bei Beenden der Studie durch den Sponsor, die unabhängige Ethikkommission, die institutionelle Prüfstelle oder die lokale Gesundheitsbehörde.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe der IRT (engl. interactive response technology). Jedem Patienten, der die Einverständniserklärung unterzeichnete, wurde eine Identifikationsnummer zugeordnet. Die Behandlung sollte drei Tage nach der Randomisierung beginnen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand folgender Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• POD24 (ja, nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja oder nein)</li> <li>• Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (&lt; 2 vorherige Therapielinien, ≥ 2 vorherige Therapielinien)</li> </ul> <p>Weitere Details zur Ausführung der Randomisierung und Zuordnung in die Behandlungsarme wurden konform des Suvoda IRT Benutzerhandbuches durchgeführt. Die Blockgröße und der Algorithmus der Block-Permutation wurden in einem separaten Randomisierungsplan festgehalten.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Randomisierung erfolgte mithilfe der IRT im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab oder Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab. Der Prüfarzt hatte keinen Zugang zu den Randomisierungscodes.</p> <p>Die Infusionen waren äußerlich für Patienten oder Ärzte/ behandelnde Personen nicht zu unterscheiden, da die Infusionsbeutel mit einer Hülle abgedeckt wurden.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt, die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IRT.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Im Ausnahmefall konnte die Verblindung der Behandlung bei einem medizinischen Notfall für das behandelnde Personal aufgehoben werden.</p> <p>Unverblindetes Vorgehen und die Kontrolle der unverblindeter Daten war nur für folgende Personengruppen zulässig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das IDMC (engl. independent data monitoring committee)-, Biostatistiker und statistische Programmierer,</li> <li>• Sponsorenvertreter, die für die Untersuchung und Analyse der Pharmakokinetik verantwortlich waren,</li> <li>• Personal der klinischen Prüfstelle und des Sponsors zur Berichterstattung von SUSARs (engl. suspected unexpected serious adverse reaction) und im Falle eines medizinischen Notfalls.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Infusionen waren äußerlich für Patienten oder Ärzte/ behandelnde Personen nicht zu unterscheiden, da die Infusionsbeutel mit einer Hülle abgedeckt wurden.</p> <p>Tafasitamab wurde vom Sponsor an eine nicht verblindete Apotheke geliefert. Das Placebo wurde lokal bezogen und an eine nicht verblindete Apotheke geliefert.</p> <p>Materialien und Methoden zur Verblindung der Infusionsbeutel und Infusionsleitungen sind im Apothekenhandbuch und im Dokument „Pharmacy Manual and in the Blinding Procedure“ beschrieben.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf FAS Teilpopulationen</li> <li>○ Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet</li> <li>○ Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt</li> <li>○ Der p-Wert wurde mit den stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erhoben durch ein ICR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf FAS Teilpopulationen</li> <li>○ Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet</li> <li>○ Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt</li> <li>○ Der p-Wert wurde mit den stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</li> </ul> </li> <li>• Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf FAS Teilpopulationen</li> <li>○ Die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet</li> <li>○ Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt</li> <li>○ Der p-Wert wurde mit den stratifiziertem Log-rank-Test berechnet.</li> </ul> </li> <li>• EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf FAS Gesamtpopulation</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deskriptive Ergebnisdarstellung</li> <li>• EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf FAS Gesamtpopulation</li> <li>○ Deskriptive Ergebnisdarstellung</li> </ul> </li> <li>• FACT-Lym <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf FAS Gesamtpopulation</li> <li>○ Deskriptive Ergebnisdarstellung</li> </ul> </li> <li>• UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basierend auf SAS Teilpopulationen</li> <li>○ Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet.</li> </ul> </li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppen wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Altersgruppe (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, &lt;75 Jahre, ≥ 75 Jahre)</li> <li>• Abstammung (weiß, asiatisch, andere oder fehlende Angabe)</li> <li>• Ethnizität (Nicht hispanisch oder Latino, hispanisch oder Latino, sonstige und fehlende Angaben)</li> <li>• Geografische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt)</li> <li>• NKCC (engl. natural killer cell count) (≤ 100 Zellen/μl, fehlende Angabe)</li> <li>• POD24 (ja, nein)</li> <li>• Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja, nein)</li> <li>• Anzahl der vorherigen Therapielinien (&lt; 2 vorherige Therapielinien, ≥ 3 vorherige Therapielinien)</li> </ul> <p>Zusätzlich wurde eine post-hoc Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben unter Ausschluss anderer Ursachen als FL-Progress oder TEAE (engl. treatment-emergent adverse event) durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-14 dargestellt.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p>a) 273 Patienten im Verumarm mit Tafasitamab, 275 Patienten im Kontrollarm</p> <p>b) 273 Patienten im Verumarm mit Tafasitamab, 273 Patienten im Kontrollarm. Zwei Patienten die ursprünglich in den Behandlungsarm Placebo mit Rituximab und Lenalidomid randomisiert wurden, wurden letzten Endes nicht behandelt, da ein Teilnehmer keine Studienmedikation erhalten konnte, aufgrund einer bestätigten Rituximab Hypersensitivität, und der andere Teilnehmer zurücktrat.</p> <p>c) 273 Patienten im Verumarm mit Tafasitamab, 275 Patienten im Kontrollarm</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Verumarm mit Tafasitamab:</b></p> <p>273 Patienten haben eine Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhalten.</p> <p>Am Tag des Datenschnitts (23.02.2024) befanden sich 51 Patienten noch in der Behandlung.</p> <p>Bei 222 Patienten wurde die Behandlung eingestellt. Davon haben 146 Patienten die Behandlung vollständig abgeschlossen. Gründe für einen Abbruch der Behandlung waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 24),</li> <li>• Tod (n = 2),</li> <li>• Progression des FL (n = 30),</li> <li>• Zurückgezogene Einwilligung (n = 7),</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes (n = 4),</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit der Behandlung (n = 7),</li> <li>• Lost-To-Follow-Up (n = 1) oder</li> <li>• Andere Gründe (n = 1).</li> </ul> <p><b>Kontrollgruppe:</b></p> <p>273 Patienten haben eine Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhalten.</p> <p>Am Tag des Datenschnitts (23.02.2024) befanden sich 42 Patienten noch in der Behandlung.</p> <p>Bei 231 Patienten wurde die Behandlung eingestellt. Davon haben 118 Patienten die Behandlung vollständig abgeschlossen. Gründe für einen Abbruch der Behandlung waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 15),</li> <li>• Tod (n = 3),</li> <li>• Progression des FL (n = 84),</li> <li>• Zurückgezogene Einwilligung (n = 5),</li> <li>• Mangelnde Wirksamkeit der Behandlung (n = 5) oder</li> <li>• Andere Gründe (n = 1).</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der Studienbeginn war am 16.04.2021. Der Datenschnitt erfolgte am 23.02.2024. Die Gesamtstudiendauer beträgt voraussichtlich ca. 8 Jahre.</p> <p>Die Rekrutierung wurde als abgeschlossen betrachtet, sobald 528 Patienten mit FL für die primäre Analyse randomisiert wurden.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen und wird voraussichtlich am 09.08.2028 beendet sein.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: (7-9)		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

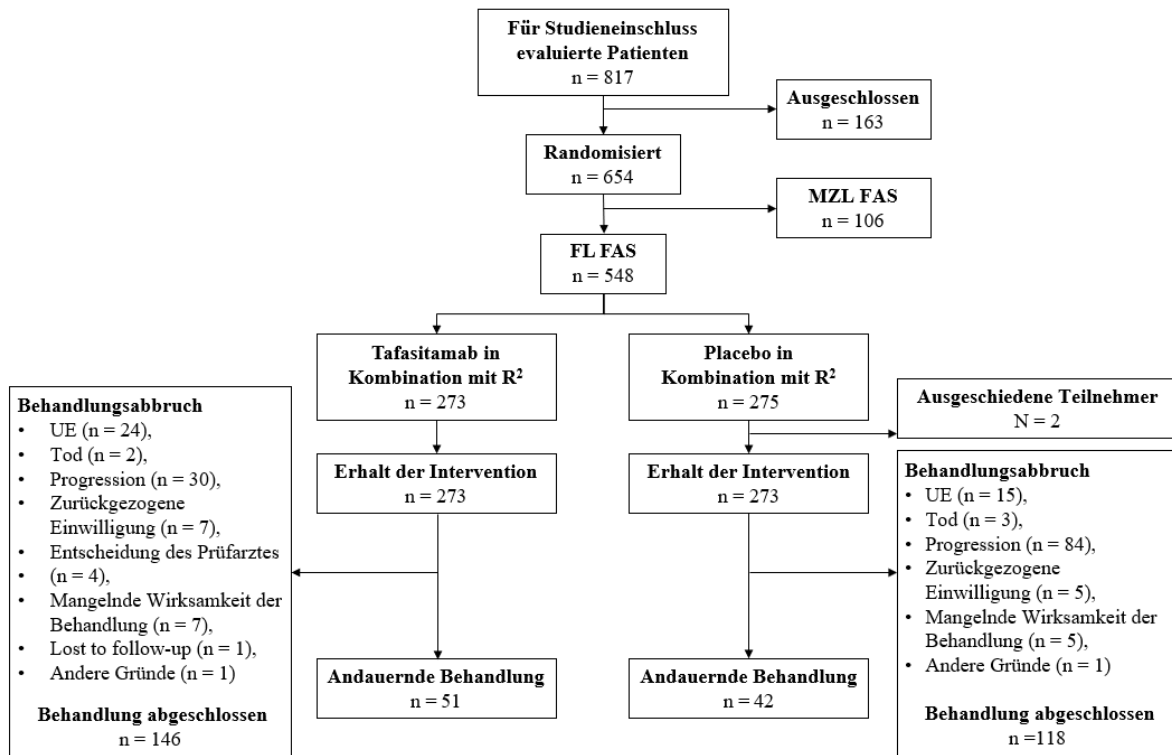


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie inMIND

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

**Studie: inMIND**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR (8)	A
SAP (9)	B
Studienprotokoll (7)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie inMIND ist eine randomisierte kontrollierte Studie der Phase-III.

A, B, C

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch interactive response technology (IRT) in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Tafasitamab + R<sup>2</sup> und Placebo + R<sup>2</sup>.

B, C

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienteilnehmer, Prüfarzte und Mitglieder des Studienteams waren bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. Den Prüfarzten wurden keine Randomisierungs-codes zur Verfügung gestellt.

C

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet.

A, B, C

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Somit war neben den Patienten auch das Studienpersonal verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie der Phase-III. Die Randomisierung erfolgte über IRT. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

---

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand objektiver Kriterien erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt PFS finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt PFS finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt PFS wurde anhand objektiver Kriterien erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

---

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt TTNT finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt TTNT finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt TTNT wurde anhand objektiver Kriterien erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

---

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde anhand eines validierten Fragebogens erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

---

A, B, C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

A, B, C

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30) wurde anhand eines validierten Fragebogens erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

A, B, C

### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

A, B, C

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

A, B, C

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

---

A, B, C

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

---

A, B, C

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde anhand eines validierten Fragebogens erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

A, B, C

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

---

A, B, C

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

---

A, B, C

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

---

A, B, C

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) wurde anhand eines validierten Fragebogens erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie inMIND handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

A, B, C

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das ITT-Prinzip wurde für beide Teilpopulationen adäquat umgesetzt.

---

A, B, C

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse finden sich in den Studienunterlagen keine Anhaltspunkte für sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde anhand objektiver Kriterien erhoben. Sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In den Studienunterlagen finden sich keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte dieses Endpunkts deuten. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt.

---

A, B, C

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisstgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisstgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisstgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
  - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*Zum Beispiel*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante*

*Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---