

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

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

**Wirkstoff: Tafasitamab**

**Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, nach  
≥ 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Rituximab**

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2026

Version 1.0

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	9
2.3 Endpunkte .....	16
2.3.1 Mortalität.....	17
2.3.2 Morbidität.....	18
2.3.3 Lebensqualität .....	21
2.3.4 Sicherheit .....	22
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	24
2.4 Statistische Methoden.....	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	28
3.2 Mortalität .....	37
3.3 Morbidität .....	41
3.4 Lebensqualität.....	46
3.5 Sicherheit .....	52
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	64
4.1 Design und Methodik der Studie.....	64
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	67
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit .....	68
4.4 Mortalität .....	68
4.5 Morbidität .....	69
4.6 Lebensqualität.....	69
4.7 Sicherheit .....	69
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	72
Referenzen .....	74
Anhang .....	75

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie inMIND .....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie inMIND.....	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention .....	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie inMIND .....	16
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie inMIND .....	24
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie inMIND.....	26
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie inMIND .....	27
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie inMIND.....	28
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie inMIND .....	30
Tabelle 11: Folgetherapien; Studie inMIND .....	36
Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population .....	38
Tabelle 13: EQ-5D-VAS; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	41
Tabelle 14: EORTC QLQ-C30: Symptomskalen; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population .....	42
Tabelle 15: EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population .....	46
Tabelle 16: FACT-Lym; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	49
Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation .....	53
Tabelle 18: UE, die bei $\geq 10$ % der Personen oder $\geq 10$ Personen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation .....	54
Tabelle 19: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4), die bei $\geq 5$ % der Personen oder $\geq 10$ Personen und mindestens 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation .....	61
Tabelle 20: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen oder $\geq 10$ Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation .....	63
Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie inMIND.....	73
Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population .....	75

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“, Personen mit 1 Vortherapie; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	39
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“, Personen mit $\geq 2$ Vortherapien; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	40
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“, Gesamtpopulation; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	40
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal, Personen mit 1 Vortherapie; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	77
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal, Personen mit $\geq 2$ Vortherapien; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	78
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch ein unabhängiges Prüfkomitee, Personen mit 1 Vortherapie; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	79
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch ein unabhängiges Prüfkomitee, Personen mit $\geq 2$ Vortherapien; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	80
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population.....	80

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NKCC	Natural Killer Cell Count
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben der nachfolgenden Therapie
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tafasitamab in seiner Sitzung am 8. April 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Januar 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. April 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Tafasitamab (MINJUVI®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8]:

In Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) (Grad 1–3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung von Tafasitamab 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht in 12 Zyklen à 28 Tagen als intravenöse Infusion gemäß folgendem Zeitplan:

- Zyklen 1–3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklen 4–12: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Lenalidomid wird ebenfalls in bis zu 12 Zyklen verabreicht und Rituximab in bis zu 5 Zyklen.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
<b>Studie zum Wirkstoff</b>				
inMIND <sup>1)</sup> (INCMOR 0208-301)	Ja	Ja	Ja	

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

#### Zur Nutzenbewertung für Tafasitamab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Tafasitamab [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie inMIND (INCMOR 0208-301) [6]
- Analysen zu den beiden Teilpopulationen [7]
- Fachinformation zu Tafasitamab [8]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Tafasitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie inMIND (INCMOR 0208-301). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie inMIND

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, RCT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid bei erwachsenen Personen mit rezidivierten/refraktären follikulärem Lymphom (r/r FL) Grad 1 bis 3a.</li> <li>• Stratifizierte 1:1-Blockrandomisierung mit folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach initialer Diagnose (ja; nein).</li> <li>◦ Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja; nein)<sup>1</sup>.</li> <li>◦ Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (&lt; 2 vorherige Therapielinien; ≥ 2 vorherige Therapielinien).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Studienperioden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (Tag -28 bis -1)</li> <li>• Behandlungsphase (max. 12 Zyklen à 28 Tage)</li> <li>• Follow-up (max. 60 Monate nach Behandlungsende): <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sicherheits-Follow-up: 90 Tage nach Behandlungsende<sup>2</sup>.</li> <li>◦ Wirksamkeits-Follow-up: Nur für Personen, die die Behandlung frühzeitig abgebrochen haben, außer aufgrund von Krankheitsprogression<sup>3</sup>.</li> <li>◦ Überlebens-Follow-up: Bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende, Erhebung alle 12 Wochen<sup>4</sup>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Studie ist laufend, die Rekrutierung ist abgeschlossen. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 23.02.2024 befanden sich noch 51 Personen der Interventionsgruppe und 42 Personen der Kontrollgruppe in Behandlung. Das Studienende ist geplant, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat. Dies wird voraussichtlich 8 Jahre nach der Aufnahme der ersten Person der Fall sein. Daher ist das Studienende für August 2028 geplant.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> <li>• Histologisch bestätigtes FL Grad 1, 2 oder 3a; Expression von CD19+ und CD20+ auf den Zellen des Lymphoms (vor dem Zeitpunkt der Randomisierung dokumentiert).</li> <li>• Vorherige Behandlung mit mind. einer systemischen anti-CD20-gerichteten Immun- oder Chemoimmuntherapie (Rituximab-Monotherapie oder Chemotherapie kombiniert mit einer Immuntherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab, mit oder ohne Erhaltungsphase). Es mussten mind. 4 Dosen der anti-CD20-gerichteten Immuntherapie verabreicht worden sein.</li> <li>• Nachweis/Vorliegen einer refraktären, rezidivierten oder progressiven Erkrankung nach der Behandlung mit einer systemischen Therapie. Personen, die sich nach mind. einer vorherigen Therapie noch in Remission (vollständig oder partiell) befanden, waren nicht zugelassen. Eine refraktäre, rezidivierte oder progressive Erkrankung wurde folgendermaßen definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Rezidiviertes FL: Rezidivierend ≥ 6 Monate nach dem initialen Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Refraktäres FL: 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.</li> <li>○ Progressives FL: Eine progressive Erkrankung nach initialem Ansprechen mit stabiler Erkrankung auf die initiale Behandlung.</li> <li>● Notwendigkeit zur Behandlung der refraktären, rezidivierenden oder progressiven Erkrankung, bestimmt durch das Prüfpersonal, Verwendung der GELF-Kriterien als Richtlinie.</li> <li>● Vorhandensein von mind. einem messbaren Krankheitsherd. Eine radiographisch nachweisbare Lymphadenopathie wurde durch die Anwesenheit mind. einer nodalen Läsion &gt; 1,5 cm im längsten Durchmesser oder als mind. eine extranodale Läsion &gt; 1 cm im längsten Durchmesser definiert. Die Läsion musste mittels CT, MRT oder PET-CT spätestens zum Zeitpunkt der Randomisierung bestätigt werden. Personen 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 Ermessen der/des behandelnden Ärztin/Arztes durchgeführt werden, waren aber nicht notwendig.</li> <li>● ECOG-Status von 0 bis 2.</li> <li>● Adäquate Organ- und hämatologische Funktionen, definiert anhand: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobin</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl</li> <li>○ Thrombozytenzahl</li> <li>○ Aspartat- und Alanin-Aminotransferase</li> <li>○ Totales Serum-Bilirubin</li> <li>○ Alkalische Phosphatase</li> <li>○ Kreatinin-Clearance</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Vorgeschichte oder aktuelle Histologie, die nicht dem FL entsprach, oder klinische Hinweise auf ein transformiertes Lymphom gemäß Bewertung des Prüfpersonals.</li> <li>● Vorangegangene Strahlentherapie aufgrund anderer Erkrankungen, die ≥ 25 % des Knochenmarks betraf.</li> <li>● 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 2 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>● Herzinsuffizienz (LVEF &lt; 50 %, gemessen mittels 2D-Echokardiographie o. MUGA-Scan).</li> <li>● Personen mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bekanntem positiven Testergebnis für Hepatitis-C-Virus;</li> <li>○ bekanntem positiven Testergebnis für chronische Infektion mit Hepatitis-B-Virus;</li> <li>○ Seropositivität für oder aktive Infektion mit HIV in der Anamnese;</li> <li>○ aktiver systemischer Infektion (einschließlich SARS-CoV-2-positivem Test);</li> <li>○ stark geschwächtem Immunsystem;</li> <li>○ bekannter Beteiligung des ZNS;</li> <li>○ unkontrollierter Begleiterkrankung;</li> <li>○ Vorgeschichte oder Nachweis einer klinisch signifikanten Herz-Kreislauf-, ZNS- und/oder anderen systemischen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfpersonals</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>die Teilnahme an der Studie ausschließt oder die Fähigkeit zur Studieneinwilligung beeinträchtigt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten;</li> <li>o Vorgeschichte o. Nachweis seltener erblicher Probleme mit Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption;</li> <li>o größeren chirurgischen Eingriffen (mit Ausnahme von Lymphknotenbiopsien) innerhalb von 28 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, es sei denn, die Person hatte sich zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung vollständig erholt;</li> <li>o jeder systemischen Anti-Lymphom-Therapie und/oder experimentellen Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn von Zyklus 1.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, <ul style="list-style-type: none"> <li>o die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung verabreicht bekommen hatten;</li> <li>o die eine vorherige Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab erhielten.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: k. A.<sup>5)</sup>+  Ausgeschlossen: k. A.  Randomisierte Personen mit FL: N = 548  Intervention: N = 273  Kontrolle: N = 275</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  199 Studienzentren in 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.</p> <p><b>Studienzeitraum</b>  Erste Person erste Visite: 16.04.2021</p> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse der Sicherheitsdaten durch das IDMC<sup>6)</sup>, wenn von 60 Personen 2 Behandlungszyklen abgeschlossen wurden, im Anschluss Review der Daten alle 6 Monate; es liegen keine weiteren Angaben zu dieser Analyse vor.</li> <li>• Interimsanalyse (Futility): 07.11.2022, durchgeführt nach 34 PFS-Ereignissen (ca. 20 % der erforderlichen PFS-Ereignisse), wird vom IDMC überprüft<sup>6)</sup>.</li> <li>• Primärer Datenschnitt: 23.02.2024, präspezifiziert, sollte nach 174 PFS-Ereignissen durchgeführt werden, tatsächlich erfolgte er nach 206 PFS-Ereignissen.</li> <li>• Finaler Datenschnitt soll erfolgen, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Progressionsfreies Überleben nach Lugano-Kriterien von 2014 [1], erhoben durch das Prüfpersonal.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PET-CR-Rate, erhoben durch das Prüfpersonal in der FDG-aiden Population, definiert als vollständiges metabolisches Ansprechen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn<sup>7)</sup>.</li> <li>• Gesamtüberleben<sup>7)</sup></li> <li>• PFS, erhoben durch ein unabhängiges Prüfkomitee<sup>7)</sup>.</li> <li>• Rate der minimalen Resterkrankung (MRD-Negativität) erhoben durch das Prüfpersonal.</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DoR) / Gesamtansprechrage (ORR).</li> <li>• Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS.</li> <li>• Symptomlast sowie Gesundheitsstatus und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30.</li> <li>• Lebensqualität mittels FACT-Lym.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie, erhoben durch das Prüfpersonal.</li> <li>• PFS stratifiziert nach Baseline-NKCC.</li> <li>• PFS2.</li> <li>• PFS stratifiziert nach POD24.</li> <li>• Histologische Transformation von FL in aggressivere Histologien: Rate und Zeit bis Transformation.</li> <li>• Pharmakokinetik/-dynamik.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Refraktärität gegenüber Anti-CD20-mAb ist definiert als das Nicht-Erreichen einer CR- oder PR-Reaktion auf eine vorherige Therapie mit Anti-CD20-mAb oder als Fortschreiten der Erkrankung während der Behandlung mit Anti-CD20-mAb oder als Rückfall innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis Anti-CD20-mAb.

<sup>2)</sup> Das Safety-Follow-up soll vor dem Beginn einer neuen Therapie durchgeführt werden.

<sup>3)</sup> Die Patientinnen und Patienten werden in dieser Zeit weiterhin in regelmäßigen Abständen untersucht, bis: Progression der Erkrankung, Beginn einer neuen Krebstherapie, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Tod. Teilnehmende mit bestätigter Progression werden in die Überlebens-Follow-up-Phase überführt.

<sup>4)</sup> Erhebung von Überleben, Beginn einer neuen Therapie, PFS2.

<sup>5)</sup> Es liegen keine Angaben vor, wie viele Personen mit FL gescreent wurden. Insgesamt wurden 817 Personen mit FL oder Marginalzonenlymphom gescreent, von denen 163 Personen ausgeschlossen wurden.

<sup>6)</sup> Das IDMC sowie eine studienunabhängige Gruppe des Auftragsforschungsinstituts hat Zugang zu unverblinden aggregierten Interimsdaten.

<sup>7)</sup> Wichtiger sekundärer Endpunkt.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CT: Computertomographie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FDG: Fluordesoxyglucose; FL: Follikuläres Lymphom; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; k. A.: keine Angabe; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mAb: monoklonaler Antikörper; MRT: Magnetresonanztomographie; MUGA: Multiple Gated Acquisition; NKCC: Natural Killer Cell Count; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben der nachfolgenden Therapie; POD24: Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten; PR: Partielle Remission; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: rezidiert/refraktär; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## Protokolländerungen

Es wurden 9 Änderungen des Originalprotokolls vom 08.10.2020 vorgenommen, von diesen erfolgten 5 nach Einschluss der ersten Person.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie inMIND*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 4 vom 30.07.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Streichung, dass Personen nur an der Studie teilnehmen dürfen, wenn sie nicht an einer anderen klinischen Studie teilnehmen, um Personen zu ermutigen, die Follow-up-Periode abzuschließen.</li> <li>• Sensitivitätsanalysen auch für sekundäre Endpunkte.</li> </ul>
Amendment 5 vom 22.10.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Keine relevanten Änderungen.
Amendment 6 vom 15.06.2022 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen in der Erhebungszeittabelle: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Ergänzung einer Visite nach der letzten Dosis der Studienmedikation (EOT-Visite)</li> <li>◦ Änderung der Bezeichnung der Visite 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation von „EOT“ zu „Sicherheits-Follow-up“ → Im Fließtext wird jedoch EOT zum Teil weiterhin definiert als „90 Tage nach Behandlungsende“</li> </ul> </li> <li>• Präzisierung des Dosierungsplans der Wirkstoffe bei hämatologischen Toxizitäten.</li> <li>• Ergänzung, dass andere Dosierungen und/oder Dosierungsschemata für Lenalidomid nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors möglich sind.</li> <li>• Konkretisierung, wann eine neue Therapie nach EOT starten kann.</li> <li>• Ergänzung des Kapitels „Nicht verblindetes Personal an den Studienzentren, Handhabung und Rechenschaftspflicht“ zur Klarstellung.</li> </ul>
Amendment 7 vom 18.04.2023 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass der EOT-Besuch an Tag 28 des Zyklus 12 stattfinden soll, wenn die/der Teilnehmende die vorgeschriebene Studienbehandlung abgeschlossen hat, oder zu dem Zeitpunkt, an dem die Entscheidung getroffen wurde, die Behandlung abzubrechen. (Begründung für die Änderung: Streichung des Hinweises, dass der EOT-Besuch 90 Tage nach der letzten Dosis stattfinden soll, da dieses Intervall nur für das Sicherheits-Follow-up gilt.)</li> <li>• Klarstellung, dass das Sicherheits-Follow-up 90 Tage nach Behandlungsende stattfinden soll, Änderung der Bezeichnung von „EOT“ zu „Sicherheits-Follow-up“.</li> <li>• Zeitplan für die Erfassung der Lebensqualität wurde überarbeitet, um ihn an die Zeitpunkte der Wirksamkeitsbewertung nach Behandlungsende anzupassen.</li> <li>• Ergänzung eines IRC-Reviews bei Endpunkten zum Ansprechen und Tumorprogression.</li> <li>• Klarstellung des Dosierungsschemas für Lenalidomid.</li> <li>• Klarstellung des Umfangs der Interimsanalyse durch das IDMC (Ergänzung von „Gesamtüberleben“).</li> <li>• Ergänzung der Gründe für den Abbruch der Behandlung um mangelnde Wirksamkeit und Fortschreiten der Erkrankung.</li> <li>• Klarstellung, dass Personen, die die Behandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, weiterhin einer Untersuchung unterzogen werden, bis die Erkrankung fortschreitet, eine neue Krebstherapie</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<p>begonnen wird, die Einwilligung widerrufen wird, die Nachverfolgung nicht mehr möglich ist oder der Tod eintritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präzisierung des Intervalls und Zeitfensters für die Durchführung von Überlebens-Follow-up-Bewertungen (alle 12 Wochen mit einem Zeitfenster von <math>\pm 4</math> Wochen), ebenso wie die fortlaufende Erfassung von Daten zur Krankheitsbewertung für die Analyse des PFS2.</li> </ul>

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee; k. A.: keine Angabe; PFS2: Progressionsfreies Überleben der nachfolgenden Therapie.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
<p><b>Tafasitamab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 mg/kg i. v. für 12 Zyklen à 28 Tage: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Zyklus 1–3: Tage 1, 8, 15 und 22</li> <li>◦ Zyklus 4–12: Tage 1 und 15</li> </ul> </li> <li>• Tafasitamab wird mit 0,9%iger Kochsalzlösung zur Injektion verdünnt<sup>1</sup>.</li> <li>• Dosisreduktion war nicht zulässig.</li> <li>• Unterbrechung bzw. Abbruch der Behandlung bei schweren infusionsbedingten Reaktionen, Zytokin-Freisetzungssyndrom, allergischen Reaktionen, Infektionen, febriler Neutropenie oder schwerer hämatologischer Toxizität.</li> <li>• Max. Verzögerung der Verabreichung um 2 Tage, andernfalls wurde die Verabreichung ausgelassen.</li> </ul> <p><b>Rituximab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 375 mg/m<sup>2</sup> für 5 Zyklen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Zyklus 1: Tage 1, 8, 15 und 22</li> <li>◦ Zyklus 2–5: Tag 1</li> </ul> </li> <li>• Rituximab sollte etwa 30 Minuten nach Beendigung der Tafasitamab-/Placebo-Infusion verabreicht werden. Aus logistischen Gründen konnte es auch am Tag nach der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden oder entsprechend der lokalen Praxis und dem Standard der Einrichtung über 2 aufeinanderfolgende Tage verteilt werden.</li> <li>• Dosisanpassungen von Rituximab waren nicht vorgesehen, es sei denn, dies war gemäß der Produktinformation und den geltenden institutionellen Richtlinien klinisch angezeigt.</li> </ul> <p><b>Lenalidomid</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklus 1–12: 20 mg/Tag (oral) an Tag 1–21, ungefähr zur gleichen Tageszeit<sup>2</sup>.</li> <li>• Dosisanpassungen waren bei Toxizität möglich (u. a. Tumorlyse-Syndrom, Tumor-Flare-Reaktion).</li> </ul> <p>Abbruch der Studienbehandlung bei nicht tolerierbarer Toxizität, radiologischem oder metabolischem Progress gemäß Lugano-Klassifikation<sup>3</sup>, fehlender Wirksamkeit / Beginn einer neuen Therapie<sup>4</sup>, nach Ermessen des Prüfpersonals, bei Widerruf der Einwilligungserklärung sowie der Beendigung der Studie durch den Sponsor, die unabhängige Ethikkommission, die institutionelle Prüfstelle oder die lokale Gesundheitsbehörde.</p>	<p><b>Placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,9%ige Kochsalzlösung i. v. für 12 Zyklen <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Zyklus 1–3: Tage 1, 8, 15 und 22</li> <li>◦ Zyklus 4–12: Tage 1 und 15</li> </ul> </li> <li>• Verabreichung analog zur Intervention.</li> <li>• Die Infusionen waren für die Patientinnen und Patienten sowie das Prüfpersonal äußerlich nicht zu unterscheiden, da die Infusionsbeutel mit einer Hülle abgedeckt wurden.</li> <li>• Im Ausnahmefall konnte die Verblindung der Behandlung bei einem medizinischen Notfall für das behandelnde Personal aufgehoben werden.</li> </ul>

Intervention	Kontrolle
<p><b>Prophylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor dem 1. Zyklus war eine Vorbehandlung zur Vorbeugung infusionsbedingter Reaktionen für alle Patientinnen und Patienten verpflichtend (orales Acetaminophen, Glukokortikosteroide, Antihistaminika wie Diphenhydraminhydrochlorid). Für alle folgenden Infusionen war die Vorbehandlung optional für Personen, die während des 1. Zyklus keine infusionsbedingte Reaktion Grad <math>\geq 2</math> oder ein Zytokin-Freisetzungssyndrom Grad <math>\geq 1</math> aufwiesen.</li> <li>• Eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung einer venösen Thromboembolie (bspw. Aspirin, niedermolekulares Heparin) war für alle Personen wegen des gesteigerten Risikos bei Gabe von Lenalidomid verpflichtend.</li> <li>• Eine Prophylaxe für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, kann gemäß den Richtlinien der Einrichtung durchgeführt werden.</li> <li>• Eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung einer Hepatitis-B-Virusreaktivierung war für die Länder zugelassen, in denen diese Behandlung zum Versorgungsstandard zählt.</li> <li>• Eine Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe (Allopurinol, Rasburicase oder äquivalent) ist erlaubt.</li> </ul>	
<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung einer Hypogammaglobulinämie.</li> <li>• Notfallmedikation, Epinephrin, Antihistaminika, Kortikosteroide, IV-Flüssigkeiten, Vasopressoren, Sauerstoff, Bronchodilatoren, Diphenhydramine und Acetaminophen (Paracetamol).</li> <li>• Wachstumsfaktoren (optional): G-CSF oder pegylierter G-CSF.</li> </ul>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie (einschließlich begrenzter Strahlentherapie).</li> <li>• Andere antineoplastische Therapien als die Studienmedikation (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Chemotherapien, Hormontherapien, Immuntherapien, biologische Response-Modifikatoren, monoklonale Antikörper mit oder ohne Konjugation, Radioisotopentherapien, Stammzelltransplantationen und zielgerichtete Therapien mit kleinen Molekülen).</li> <li>• Nach Beendigung der Studienbehandlung ist eine neue Krebsbehandlung zulässig. Das Sicherheits-Follow-up soll vor der neuen Behandlung durchgeführt werden.</li> <li>• Lebendimpfungen sollen während der Behandlungsphase und mind. 6 Monate später vermieden werden, aufgrund des immunsuppressiven Effekts der Behandlung.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Die Rekonstitution der Tafasitamab-Durchstechflaschen ergibt 40 mg/ml Tafasitamab in 25 mM Natriumcitrat, 200 mM Trehalose und 0,02 % (w/v) Polysorbat 20. Zur Verabreichung wird das rekonstituierte Tafasitamab in einem handelsüblichen Infusionsbehälter mit 0,9 % (w/v) Natriumchlorid zur Injektion verdünnt, um eine verdünnte Tafasitamab-Lösungskonzentration zwischen 2 und 8 mg/ml zu erreichen.

<sup>2)</sup> Bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min bis  $< 60$  ml/min) musste die Anfangsdosis von Lenalidomid auf 10 mg täglich reduziert werden. Die Dosis konnte auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn nach 2 Zyklen keine Lenalidomid-bedingten Toxizitäten Grad 3/4 auftraten.

<sup>3)</sup> Bei einer Tumorprogression soll ein Behandlungsende erfolgen und die Personen sollen in das Sicherheits- und Überlebens-Follow-up übergehen. Das Sicherheits-Follow-up muss vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie beendet werden.

<sup>4)</sup> Fehlende Wirksamkeit bedeutet ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie ohne Tumorprogression. In diesem Fall soll ein Behandlungsende eingeleitet und der Beginn einer neuen Therapie vorbereitet werden, die Personen gehen ins Sicherheits- und Überlebens-Follow-up über. Das Sicherheits-Follow-up muss vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie beendet werden.

Abkürzungen: G-CFS: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; w/v: Gewicht/Volumen.

## 2.3 Endpunkte

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

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie inMIND*

Studie inMIND Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben <sup>1)</sup>	Morbidität	Ja	Nein <sup>2)</sup>
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ergänzend <sup>3)</sup>	Ja <sup>4)</sup>
EORTC QLQ-C30: Symptomskalen		Ergänzend <sup>3)</sup>	Ja <sup>4)</sup>
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	Lebensqualität	Ergänzend <sup>3)</sup>	Ja <sup>4)</sup>
FACT-Lym		Ergänzend <sup>3)</sup>	Ja <sup>4)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Wird als primärer Endpunkt aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt wurde im Dossier aufgrund einer niedrigen Rücklaufquote ergänzend und nur für die Gesamtpopulation dargestellt.

<sup>4)</sup> Für die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Teilpopulationen liegen keine Ergebnisse vor.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 2.3.1 Mortalität

#### **Gesamtüberleben**

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

„Gesamtüberleben“ gehört zu den wichtigen sekundären Endpunkten und ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglichem Grund. Das Überlebens-Follow-up nach der Behandlungsphase betrug 5 Jahre. Alle Teilnehmenden sollten bis zu ihrem Tod oder dem Studienende nachbeobachtet werden.

Zum primären Datenschnitt soll eine Interimsanalyse zum Gesamtüberleben erfolgen. Die Hauptanalyse soll mit dem finalen Datenschnitt erfolgen, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat.

Personen ohne Ereignis wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, bei dem sie am Leben waren, zensiert, unabhängig davon, ob eine neue Therapie begonnen wurde. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum früheren der beiden Zeitpunkte „Datenschnitt“ und „Datum des letzten Kontaktes“ zensiert. Als Datum des letzten Kontakts gilt der spätere der folgenden Zeitpunkte: der letzte Studienbesuch oder das Datum, an dem die/ der Teilnehmende laut den Angaben unter „Überlebensnachbeobachtung“, „Behandlungsende“ und „Studienende“ zuletzt als am Leben verzeichnet wurde.

In Modul 4 wurde für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine post hoc berechnete Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der nur Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) als Ereignis gewertet wurden; Todesfälle aufgrund anderer Ursachen wurden zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung unter Berücksichtigung jeglicher Todesursachen ist nachvollziehbar. Die Sensitivitätsanalyse mit Zensierungen von Todesfällen aus anderen Gründen als Krankheitsprogression und TEAE wird nicht als adäquate Operationalisierung des Gesamtüberlebens angesehen und daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

#### Patientenrelevanz und Validität

„Gesamtüberleben“ stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

## 2.3.2 Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet; als primärer Endpunkt der Studie wird er aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Progressionsfreies Überleben (PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Zur Bestimmung einer Progression wurden Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen sowie Laborparameter vom Prüfpersonal und einem zentralen unabhängigen Prüfkomitee anhand der Lugano-Kriterien ausgewertet. Primärer Endpunkt der Studie war „Progressionsfreies Überleben, erhoben durch das Prüfpersonal“. Bei einer Progression sollte das Ergebnis innerhalb von 4 Wochen mittels PET-CT/MRT bestätigt werden. Wurde ein Ereignis nach dem Verpassen einer festgelegten Visite festgestellt, wurde der Zeitpunkt der tatsächlichen Feststellung des Ereignisses verwendet (gemäß Lugano-Kriterien [1]).

Zensierungsregeln für die Auswertungen des PFS:

- Fand zu Baseline oder nach Studienbeginn keine gültige Tumorbeurteilung statt, wurde die Person zum Datum der Randomisierung zensiert.
- Personen ohne Ereignis wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Mögliche Zensierungsgründe waren: Studienabbruch bzw. Rücknahme der Einverständniserklärung und Beginn einer Folgebehandlung.
- Trat ein Todesfall oder eine Krankheitsprogression nach zwei oder mehr verpassten oder nicht-adäquaten Beurteilungen auf, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung mit dokumentiertem Krankheitsstatus (komplette Remission, partielle Remission oder stabile Erkrankung).

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Zensierung der Personen, welche vor einer Progression eine Folgetherapie begannen, entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz.

#### Patientenrelevanz

„Progressionsfreies Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtüberleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente „Überleben“ wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet.

Die Beurteilung des PFS erfolgte allerdings nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren und auf Basis von Laborparametern. Da keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt wurde, ist diese Operationalisierung des PFS nicht unmittelbar patientenrelevant.

#### Validität

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

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

Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

„Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ war definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Start einer neuen systemischen Therapie zur Behandlung des FL oder dem Tod (jeglicher Ursache) und wurde bis zum Überlebens-Follow-up vom Prüfpersonal erfasst. Die Erhebung war unabhängig vom Anlass des nachfolgenden Therapiebeginns, welcher z. B. durch einen Progress der Erkrankung, Unverträglichkeit/Toxizität der aktuellen Behandlung oder die Präferenz der Patienten begründet sein konnte. Personen, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis festgestellt wurde, wurden zum Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitts zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

„Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ ist ein kombinierter Endpunkt aus dem Beginn einer neuen systemischen Therapie (Morbidität) und Gesamtüberleben (Mortalität). Die Komponente „Überleben“ wird bereits im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ heran, um indirekt Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Anti-Lymphom-Behandlung im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle treffen zu können. Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen, werden nicht aufgeführt.

Mögliche Vorteile der Studienmedikation, die sich aus einer längeren Dauer bis zum Beginn einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen und Lebensqualität oder bis zum Auftreten von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien. In der Studie inMIND wurden die Endpunkte „EQ-5D-VAS“, „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“, „EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus“, „FACT-Lym“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ direkt erfasst. Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ reichte der pU keine Studien zur Surrogatvalidierung ein.

Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.

#### Validität

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

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

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde der „European Quality of Life 5-Dimension 5-Level“ (EQ-5D-5L) erhoben; im Dossier wurde die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-VAS) dargestellt. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand bewerten sollen. Ein Wert von „0“ entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von „100“ dem denkbar besten Gesundheitszustand.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt der Visite und in welcher Reihenfolge die Fragebögen ausgefüllt wurden.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird als patientenrelevant angesehen.

### Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und wird auch im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

## **EORTC QLQ-C30: Symptomskalen**

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erhoben.

Der „Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire“ (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
  - Körperliche Funktion (5 Items)
  - Rollenfunktion (2 Items)
  - Emotionale Funktion (4 Items)
  - Kognitive Funktion (2 Items)
  - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
  - Fatigue (3 Items)
  - Schmerz (2 Items)
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ (2 Items)

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet, Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions- und Symptomskalen sowie die Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Der pU ordnet die Funktionsskalen sowie die globale Skala der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zu und die Symptomskalen und Einzelitems der Endpunktkategorie „Morbidity“.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt der Visite und in welcher Reihenfolge die Fragebögen ausgefüllt wurden.

Der Unterteilung des Fragebogens in Symptomskalen und Einzelitems zur Morbidity und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“ wird als patientenrelevant angesehen.

#### Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei an Krebs erkrankten Personen.

### **2.3.3 Lebensqualität**

#### **EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus**

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2 (Abschnitt „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“).

#### **Lebensqualität mittels FACT-Lym**

Der Endpunkt „FACT-Lym“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels „Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma“ (FACT-Lym; Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument mit 42 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Lymphom – daneben auch bei Neoplasmen, Immunsytemerkrankungen und hämatologischen Erkrankungen.

Der FACT-Lym setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) und dem FACT-LymS, einer lymphomspezifischen Subskala, zusammen und umfasst folgende Subskalen:

FACT-G (27 Items, 0–108 Punkte):

1. Körperliches Wohlbefinden (PWB): 7 Items
2. Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB): 7 Items
3. Emotionales Wohlbefinden (EWB): 6 Items
4. Funktionelles Wohlbefinden (FWB), 7 Items

FACT-LymS (15 Items, 0–60 Punkte)

5. Lymphom-spezifische Aspekte: 15 Items – Schmerzen, Schwellungen, Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung

Es lassen sich zwei Gesamtscores berechnen:

- FACT-Lym (gesamt) = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 Punkte
- FACT-Lym Trial Outcome Index = PWB + FWB + FACT-LymS; Skalenrange: 0–116 Punkte

Die Summe der Punktzahlen der einzelnen Items sollte mit der Anzahl der Items in der Subskala multipliziert und dann durch die Anzahl der beantworteten Items dividiert werden. Daraus ergibt sich die Subskalenpunktzahl. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt der Visite und in welcher Reihenfolge die Fragebögen ausgefüllt wurden.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich der FACT-Lym (gesamt) aus FACT-LymS und FACT-G zusammensetzt. Ferner bildet der FACT-Lym Trial Outcome Index Teilaspekte des FACT-G und FACT-LymS ab. Daher können die Ergebnisse der Skalen nicht als voneinander unabhängige Konstrukte und Messungen angesehen werden. Zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des FACT-Lym-Gesamtscore herangezogen.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Validität des FACT-Lym wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

## **2.3.4 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung, die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des UE mit dem Arzneimittel im Zusammenhang stand oder nicht.

Die Erfassung von UE begann mit der Einverständniserklärung und endete 90 Tage nach der letzten Dosis bzw. mit dem Beginn einer neuen Therapie, je nachdem, was früher auftrat. Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) ist definiert als ein UE, das nach Beginn der Verabreichung der Studienbehandlung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet wurde.

Die Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung/Krankheit, einschließlich einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung, ist als UE zu melden. Hingegen werden vorhersehbare tägliche Schwankungen bereits bestehender Erkrankungen oder Beschwerden, die zu Beginn der Studie vorhanden waren oder festgestellt wurden und sich nicht verschlimmerten, nicht als UE gewertet. Ebenfalls werden Anzeichen, Symptome, Laborbefunde oder andere abnormale Sicherheitsbewertungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, nicht als UE gewertet, es sei denn, sie werden vom Prüfpersonal als schwerwiegender eingestuft, als für den Zustand der Person zu erwarten gewesen wäre. Ereignisse, die mit dem Fortschreiten der untersuchten Krebserkrankung in Zusammenhang stehen, werden demzufolge auch nicht als UE gewertet.

„Mangelnde Wirksamkeit“, „Krankheitsprogression“ oder „Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung“ werden nicht als UE gemeldet, solche Fälle werden in den Wirksamkeitsbewertungen erfasst.

UE werden gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 26, nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) erfasst. Die Schweregradierung erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, des National Cancer Institute. Bei UE, die nicht innerhalb der CTCAE spezifiziert waren, wurde der Schweregrad wie folgt bestimmt:

- Grad 1 (mild): asymptomatische oder leichte Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtungen festgestellt, keine Behandlung angezeigt;
- Grad 2 (moderat): minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt, Einschränkung altersgerechter Aktivitäten des täglichen Lebens;
- Grad 3 (schwer): schwer oder medizinisch bedeutend, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstpflegeaktivitäten des täglichen Lebens;
- Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich;
- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines UE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind definiert als jegliches Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien aufweist:

- tödlich;
- lebensbedrohlich;
- führt zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung/Unfähigkeit;
- führt bei Nachkommen von Personen, die die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem Geburtsdefekt;
- führt zu einer stationären Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts;
- stellt anderweitig ein medizinisch bedeutsames Ereignis dar.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Ereignisse, die mit der Grunderkrankung oder einer Progression der Tumorerkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als UE gewertet werden. Da keine Auflistung typischer Symptome der Grunderkrankung oder Progression vorliegt, ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte.

### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Bis Protokoll-Amendment 5 war „EOT“ definiert als „90 Tage nach Behandlungsende“. Eine Abschlussvisite nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurde bis dahin nicht durchgeführt. Mit Protokoll-Amendment 6 wurde in der Erhebungszeitabelle eine Visite bei Behandlungsende eingeführt und die Visite 90 Tage nach Behandlungsende in „Sicherheits-Follow-up“ umbenannt. In Protokoll-Amendment 7 wurde die Unterscheidung der beiden Zeitpunkte auch in den anderen Teilen des Protokolls angepasst. Die Erhebung zu EOT fand daher bei Personen, die EOT vor Protokoll-Amendment 6 (15.06.2022) erreichten, 90 Tage nach der letzten Dosis statt und bei Personen, die EOT zu einem späteren Zeitpunkt erreichten, direkt nach Behandlungsende. Es liegen keine Angaben vor, bei wie vielen Personen die EOT-Visite direkt nach der letzten Dosis und bei wie vielen sie 90 Tage nach Behandlungsende erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass diese Unklarheit insbesondere bei den patientenberichteten Endpunkten relevant ist, da die für die Sicherheit relevante Follow-up-Erhebung bei allen Protokollversionen 90 Tage nach der letzten Dosis erfolgte.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie inMIND*

Studienvisite \ Endpunkt	Screening bis Tag -1	Behandlung Tag 1 von Zyklus 1–12	EOT <sup>1)</sup>	Sicherheits-Follow-up 90 Tage nach EOT <sup>2)</sup>	Wirksamkeits-Follow-up <sup>3)</sup>	Überlebens-Follow-up alle 12 Wochen, max. 5 Jahre
Gesamtüberleben	Im Rahmen der Sicherheit.			x		x
Progression mittels bildgebender Verfahren: CT/MRT <sup>4)</sup>	x	x <sup>5)</sup>	x		x <sup>6)</sup>	x
EQ-5D-VAS		x	x		x <sup>7)</sup>	
EORTC QLQ-C30		x	x		x	
FACT-Lym		x	x		x	
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich			x		

<sup>1)</sup> Definition und Zeitpunkt der EOT-Erhebung wurden während der Studie verändert. Erst mit Protokoll-Amendment 6 wurde eine Abschlussvisite zum Behandlungsende eingeführt und die Erhebung 90 Tage nach der letzten Dosis in Sicherheits-Follow-up umbenannt. Somit erfolgte die EOT-Erhebung für einen Teil der Patientinnen und Patienten direkt zum Behandlungsende und für einen anderen Teil 90 Tage später.

<sup>2)</sup> Die Erhebung 90 Tage nach Behandlungsende bestand während der ganzen Studie, allerdings wurde sie anfangs EOT-Erhebung genannt und später in Sicherheits-Follow-up umbenannt. Bei Beginn einer neuen Krebstherapie soll das Sicherheits-Follow-up vor der neuen Therapie erfolgen, danach gehen die Personen ins Überlebens-Follow-up über.

<sup>3)</sup> Personen, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Tumorprogression abbrechen, werden im Rahmen des Wirksamkeit-Follow-up weiterhin in regelmäßigen Abständen bzgl. der Wirksamkeit untersucht (Erhebungszeitpunkte siehe Erhebung „Progression mittels bildgebender Verfahren: CT/MRT“). Die Erhebung erfolgt bis Fortschreiten der Erkrankung, Beginn einer neuen Krebstherapie, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Tod.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird im Anhang dargestellt.

<sup>5)</sup> Jahr 1: alle 12 Wochen; Jahr 2–3: alle 16 Wochen; Jahr 4–6: alle 24 Wochen.

<sup>6)</sup> Nur wenn EOT nicht auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist.

<sup>7)</sup> Während des Wirksamkeits-Follow-up sollen die Fragebögen zur gleichen Zeit wie die Beurteilung des Ansprechens ausgefüllt werden.

Abkürzungen: CT: Computertomographie; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EOT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MRT: Magnetresonanztomographie.

## 2.4 Statistische Methoden

### Analysepopulationen

In die Studie inMIND wurden Personen mit r/r FL eingeschlossen, die zuvor mindestens 1 Vortherapie erhalten haben. Im Dossier unterteilt der pU die Studienpopulation in 2 Teilpopulationen: Personen mit 1 Vortherapie und Personen mit mindestens 2 Vortherapien. Die Festlegung der Teilpopulationen wird damit begründet, dass diese der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. Eine inhaltliche Begründung wird nicht gegeben. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen berücksichtigt, die Gesamtpopulation wird ergänzend dargestellt.

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen; sie werden gemäß der randomisierten Behandlung analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis eines beliebigen Studienmedikaments (Tafasitamab/Placebo, Lenalidomid, Rituximab) erhalten haben; sie werden gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

### Datenschnitte

Der vom pU eingereichte und zur Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt vom 23.02.2024 war als primäre Analyse präspezifiziert. Er sollte nach 174 PFS-Ereignissen erfolgen; tatsächlich lag die Anzahl an PFS-Ereignissen zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 206. Ein Grund für die Abweichung wurde nicht genannt. 93 Personen waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung.

Der finale Datenschnitt soll erfolgen, wenn die letzte Person die Nachbeobachtungsphase von 5 Jahren abgeschlossen hat. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sollte der primäre Datenschnitt nur eine Interimsanalyse darstellen. Die finale Auswertung sollte erfolgen, wenn der finale Datenschnitt vorliegt.

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für den primären Endpunkt sowie wichtige sekundäre Endpunkte waren Subgruppenanalysen für folgende Merkmale präspezifiziert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre; sowie post hoc: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Abstammung (kaukasisch/weiß vs. asiatisch vs. andere vs. fehlende Angabe)
- Ethnizität (nicht hispanoamerikanisch oder Latino vs. hispanoamerikanisch oder Latino vs. sonstige und fehlende Angaben)
- Geographische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt)
- Baseline-NKCC (≤ 100 Zellen/μl vs. > 100 Zellen/μl vs. fehlende Angabe)
- Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach initialer Diagnose (ja vs. nein)
- Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja vs. nein)
- Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien)

Im Studienbericht wurden außerdem Subgruppenanalysen für die UE für folgende Merkmale berichtet: Alter, Geschlecht, Abstammung und Kreatinin-Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min). Interaktionsterme wurden nicht berichtet.

Die in Modul 4 dargestellte Aufteilung der Population in Personen mit 1 Vortherapie und Personen mit ≥ 2 Vortherapien entspricht einer präspezifizierten Subgruppenanalyse. Interaktionsterme zum Vergleich der beiden Teilpopulationen liegen nicht vor. Andere Subgruppenanalysen wurden in Modul 4 nicht berichtet. Daher können keine Aussagen zu Subgruppen abgeleitet werden.

## Analyse der patientenberichteten Endpunkte

Die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte (PRO) – EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, FACT-Lym – war im Studienprotokoll und SAP präspezifiziert. Es sollte die Änderung gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe berechnet und auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-Test getestet werden. In Modul 4 wurden ergänzend die deskriptiven Ergebnisse zu Monat 6 für die Gesamtpopulation dargestellt. Das Vorgehen wird mit Verweis auf das IQWiG-Methodenpapier und einem zu hohen Anteil fehlender Werte bei Rücklaufquoten von < 70 % begründet. Bei der Berechnung der Rücklaufquote bleibt jedoch unberücksichtigt, dass ein relevanter Teil der Studienpopulation (18,7 % der Interventionsgruppe, 15,3 % der Placebogruppe) zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung war, sodass diese einzelne Visiten noch nicht erreicht haben können. Diese Werte können als zufällig fehlend gewertet werden. Bezogen auf Personen, die die Behandlung bereits abgeschlossen haben, liegt die Rücklaufquote zum Behandlungsende bei über 70 %, sodass die Ergebnisse zu „EOT / Sicherheits-Follow-up“ für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie inMIND

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
inMIND	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar <sup>1)</sup>	Nein <sup>2)3)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Die in Modul 4 dargestellten Populationen (Personen mit 1 Vortherapie und Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien) unterscheiden sich von der präspezifizierten Analysepopulation (Gesamtpopulation). Der pU begründet die Aufteilung der Studienpopulation in 2 Teilpopulationen damit, dass die Unterteilung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Daten zu den PRO wurden für die Teilpopulationen nicht vorgelegt.

<sup>2)</sup> Es liegen keine Angaben zu Patientenfluss sowie medianer Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die beiden Teilpopulationen vor.

<sup>3)</sup> Auf Ebene der Gesamtpopulation war die mediane Behandlungsdauer mit Lenalidomid im Interventionsarm etwas länger als im Kontrollarm (10,6 Monate vs. 9,7 Monate). Es wird angenommen, dass dies nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential führt.

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte ist in Tabelle 8 dargestellt. Die Ergebnisse der PRO (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, FACT-Lym) wurden nur für die Gesamtpopulation und rein deskriptiv ohne Effektschätzer berichtet, weshalb keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden, da die PRO die einzigen Endpunkte sind, für die im Dossier nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation vorliegen.

**Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie inMIND**

Studie inMIND Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Morbidität</b>					
EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30: Symptomskalen <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-
<b>Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-
FACT-Lym <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-
<b>Sicherheit</b>					
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	Ja	Nein	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	Ja	Nein	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch
Abbruch wegen UE (Gesamtrate)	Ja	Nein	Nein	Ja <sup>3)4)5)</sup>	Hoch
UE, jeglichen Schweregrads (SOC/PT)	Ja	Nein	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Es liegen keine Daten für die Teilpopulationen vor, für die Gesamtpopulation wurde kein Effektschätzer berichtet. Das Verzerrungspotential wird daher nicht bewertet.

<sup>2)</sup> Das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung durch informative Zensierung führen.

<sup>3)</sup> Es liegen keine Daten zur Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte vor. Auf Ebene der Gesamtpopulation wurden die Personen der Interventionsgruppe etwas länger behandelt als die Kontrollgruppe (10,6 Monate vs. 9,9 Monate). Es ist unklar, ob sich ebenfalls die Beobachtungsdauer unterscheidet.

<sup>4)</sup> Ereignisse, die mit der Grunderkrankung oder einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, sollten nicht als UE gewertet werden. Eine Auflistung möglicher Symptome liegt nicht vor. Es ist daher unklar, ob die Erhebung von UE in den verschiedenen Zentren gleichermaßen erfolgte.

<sup>5)</sup> Die Patientinnen und Patienten erhielten die Studienmedikation bis radiologischen oder metabolischen Progress gemäß Lugano-Klassifikation, Beginn einer neuen Therapie, nach Ermessen des Prüfpersonals, Widerruf der Einwilligungserklärung, Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, die unabhängige Ethikkommission, die institutionelle Prüfstelle oder die lokale Gesundheitsbehörde. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention to Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie inMIND

Studie inMIND Allgemeine Angaben	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	147 (100,0)	153 (100,0)	126 (100,0)	122 (100,0)	273 (100,0)	275 (100,0)
Sicherheitspopulation, n (%)	147 (100,0)	153 (100,0)	127 (100,8) <sup>2)</sup>	119 (97,5) <sup>2)</sup>	274 (100,4) <sup>2)</sup>	272 (98,9) <sup>2)</sup>
Behandlung läuft noch zum Zeitpunkt des Datenschnitts	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	51 (18,7)	42 (15,3)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)					222 (81,3)	231 (84,0)
Aufgrund von:						
Behandlungsphase abgeschlossen					146 (53,5)	118 (42,9)
UE					24 (8,8)	15 (5,5)
Tod					2 (0,7)	3 (1,1)
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (0,4)	0 (0)
Fehlende Wirksamkeit					7 (2,6)	5 (1,8)
Entscheidung Ärztin/Arzt					4 (1,5)	0 (0)
Krankheitsprogression					30 (11,0)	84 (30,5)
Entscheidung Patientin/Patient					7 (2,6)	5 (1,8)
Anderes					1 (0,4)	1 (0,4)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)					29 (10,6)	46 (16,7)
Aufgrund von:						
Tod					15 (5,5)	22 (8,0)
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3 (1,1)	2 (0,7)
Entscheidung Patientin/Patient					11 (4,0)	19 (6,9)
Anderes					0 (0)	2 (0,7)
Missing					0 (0)	1 (0,4)
Mediane Behandlungsdauer Tafasitamab/Placebo, Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10,6 (0,03; 11,8)	9,9 (0,03; 11,6)

Studie inMIND Allgemeine Angaben	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<i>Behandlungsdauer, n (%)</i>						
< 1 Monat					12 (4,4)	7 (2,6)
1 bis < 3 Monate					14 (5,1)	22 (8,1)
3 bis < 6 Monate	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20 (7,3)	40 (14,7)
6 bis < 9 Monate					54 (19,7)	59 (21,7)
9 bis ≤ 12 Monate					174 (63,5)	144 (52,9)
> 12 Monate					0 (0)	0 (0)
Mediane Behandlungsdauer Rituximab, Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,7 (0,03; 6,5)	3,7(0,03; 4,6)
Mediane Behandlungsdauer Lenalidomid, Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10,6 (0,03; 12,0)	9,7 (0,03; 11,8)
Mediane Nachbeobachtungsdauer für OS, Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15,0 (0,2; 29,8)	14,1 (0,0; 30,5)

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> 3 Personen, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, haben die ihnen zugewiesene Behandlung nicht erhalten (eine Person hat fälschlicherweise eine Dosis Tafasitamab erhalten und wurde nachträglich der Interventionsgruppe zugeordnet; 2 Personen sind vor der ersten Gabe aus der Studie ausgeschieden). Da es sich um Einzelfälle handelt, wird angenommen, dass dies keinen Effekt auf das Verzerrungspotential hat.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie inMIND

Studie inMIND Charakterisierung der Studienpopulation	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Demographische Charakteristika</b>						
<i>Alter (Jahre)</i>						
MW (SD)	64,6 (10,8)	63,3 (11,8)	64,5 (11,1)	64,3 (11,6)	64,6 (10,9)	63,7 (11,7)
Median (min; max)	64 (36; 88)	65 (31; 85)	64,5 (38; 88)	64 (31; 84)	64,0 (36; 88)	64,0 (31; 85)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>						
< 65	74 (50,3)	76 (49,7)	63 (50,0)	63 (51,6)	137 (50,2)	139 (50,5)
≥ 65	73 (49,7)	77 (50,3)	63 (50,0)	59 (48,4)	136 (49,8)	136 (49,5)
< 75	119 (81,0)	127 (83,0)	100 (79,4)	94 (77,0)	219 (80,2)	221 (80,4)
≥ 75	28 (19,0)	26 (17,0)	26 (20,6)	28 (23,0)	54 (19,8)	54 (19,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
männlich	83 (56,5)	85 (55,6)	67 (53,2)	64 (52,5)	150 (54,9)	149 (54,2)
weiblich	64 (43,5)	68 (44,4)	59 (46,8)	58 (47,5)	123 (45,1)	126 (45,8)
<i>Ethnizität, n (%)</i>						
hispanoamerikanisch oder Latino	15 (10,2)	15 (9,8)	16 (12,7)	9 (7,4)	31 (11,4)	24 (8,7)
nicht hispanoamerikanisch oder Latino	122 (83,0)	122 (79,7)	106 (84,1)	104 (85,2)	228 (83,5)	226 (82,2)
nicht angegeben	8 (5,4)	15 (9,8)	3 (2,4)	8 (6,6)	11 (4,0)	23 (8,4)
unbekannt	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,8)	1 (0,8)	3 (1,1)	2 (0,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>						
kaukasisch/weiß	112 (76,2)	118 (77,1)	107 (84,9)	101 (82,8)	219 (80,2)	219 (79,6)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)
asiatisch	23 (15,6)	26 (17,0)	17 (13,5)	16 (13,1)	40 (14,7)	42 (15,3)
nicht angegeben	9 (6,1)	6 (3,9)	2 (1,6)	4 (3,3)	11 (4,0)	10 (3,6)
andere	2 (1,4)	3 (2,0)	0 (0)	1 (0,8)	2 (0,7)	4 (1,5)
<i>Region, n (%)</i>						
Nordamerika	21 (14,3)	13 (8,5)	17 (13,5)	11 (9,0)	38 (13,9)	24 (8,7)
Europa	92 (62,6)	111 (72,5)	84 (66,7)	82 (67,2)	176 (64,5)	193 (70,2)
Rest der Welt	34 (23,1)	29 (19,0)	25 (19,8)	29 (23,8)	59 (21,6)	58 (21,1)

Studie inMIND Charakterisierung der Studienpopulation	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<i>ECOG-Status bei der Visite, n (%)</i>						
0	99 (67,3)	115 (75,2)	82 (65,1)	77 (63,1)	181 (66,3)	192 (69,8)
1	45 (30,6)	35 (22,9)	40 (31,7)	40 (32,8)	85 (31,1)	75 (27,3)
2	3 (2,0)	3 (2,0)	4 (3,2)	5 (4,1)	7 (2,6)	8 (2,9)
<b>Krankheitscharakteristika</b>						
<i>Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)</i>						
Mittel (SD)	4,7 (3,0)	5,6 (5,0)	9,1 (6,3)	9,3 (6,5)	6,7 (5,3)	7,3 (6,0)
Median (min; max)	4,1 (0; 17)	3,9 (1; 33)	7,7 (1; 34)	8,4 (1; 33)	5,2 (0; 34)	5,5 (1; 33)
<i>FL-Grad zu Studienbeginn, n (%)</i>						
Grad 1	37 (25,2)	29 (19,0)	24 (19,0)	22 (18,0)	61 (22,3)	51 (18,5)
Grad 2	76 (51,7)	86 (56,2)	66 (52,4)	66 (54,1)	142 (52,0)	152 (55,3)
Grad 3a	33 (22,4)	38 (24,8)	34 (27,0)	33 (27,0)	67 (24,5)	71 (25,8)
fehlend	1 (0,7)	0 (0)	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,1)	1 (0,4)
<i>Ann-Arbor-Stadium zu Studienbeginn, n (%)</i>						
Stadium I	8 (5,4)	8 (5,2)	2 (1,6)	5 (4,1)	10 (3,7)	13 (4,7)
Stadium II	21 (14,3)	19 (12,4)	21 (16,7)	18 (14,8)	42 (15,4)	37 (13,5)
Stadium III	40 (27,2)	41 (26,8)	32 (25,4)	22 (18,0)	72 (26,4)	63 (22,9)
Stadium IV	78 (53,1)	85 (55,6)	71 (56,3)	77 (63,1)	149 (54,6)	162 (58,9)
<i>ZNS-Beteiligung bei Studienbeginn, n (%)</i>						
ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nein	147 (100)	153 (100)	126 (100)	122 (100)	273 (100)	275 (100)
<i>Beteiligung des Knochenmarks zu Studienbeginn, n (%)</i>						
ja	31 (21,1)	35 (22,9)	35 (27,8)	30 (24,6)	66 (24,2)	65 (23,6)
nein	76 (51,7)	78 (51,0)	50 (39,7)	44 (36,1)	126 (46,2)	122 (44,4)
unbekannt	1 (0,7)	2 (1,3)	2 (1,6)	4 (3,3)	3 (1,1)	6 (2,2)
fehlend	39 (26,5)	38 (24,8)	39 (31,0)	44 (36,1)	78 (28,6)	82 (29,8)

Studie inMIND Charakterisierung der Studienpopulation	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<i>r/r-Status zur vorherigen Therapie<sup>1)</sup>, n (%)</i>						
rezidiv	86 (58,5)	99 (64,7)	62 (49,2)	65 (53,3)	148 (54,2)	164 (59,6)
refraktär	52 (35,4)	48 (31,4)	60 (47,6)	49 (40,2)	112 (41,0)	97 (35,3)
indeterminiert	9 (6,1)	6 (3,9)	4 (3,2)	8 (6,6)	13 (4,8)	14 (5,1)
<i>Übereinstimmung zwischen lokaler und zentraler Pathologie, n (%)</i>						
Probe wurde von der Zentralpathologie untersucht	143 (97,3)	146 (95,4)	125 (99,2)	117 (95,9)	268 (98,2)	263 (95,6)
Probe mit unzureichender Qualität für eine Zuordnung	3 (2,0)	1 (0,7)	2 (1,6)	4 (3,3)	5 (1,8)	5 (1,8)
FL-Diagnose durch die Zentralpathologie bestätigt	138 (93,9)	137 (89,5)	118 (93,7)	112 (91,8)	256 (93,8)	249 (90,5)
<i>FLIPI-Score zu Studienbeginn, n (%)</i>						
gering (0–1)	39 (26,5)	31 (20,3)	18 (14,3)	26 (21,3)	57 (20,9)	57 (20,7)
indeterminiert (2)	36 (24,5)	35 (22,9)	43 (34,1)	32 (26,2)	79 (28,9)	67 (24,4)
hoch (≥ 3)	72 (49,0)	87 (56,9)	65 (51,6)	63 (51,6)	137 (50,2)	150 (54,5)
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,4)
<i>Bewertung der GELF-Kriterien zu Studienbeginn, n (%)</i>						
Mindestens ein GELF-Kriterium erfüllt	114 (77,6)	130 (85,0)	108 (85,7)	102 (83,6)	222 (81,3)	232 (84,4)
GELF-Kriterium nicht erfüllt	33 (22,4)	22 (14,4)	18 (14,3)	19 (15,6)	51 (18,7)	41 (14,9)
Fehlend	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	2 (0,7)
<i>Vorhandene B-Symptomatik zu Studienbeginn, n (%)</i>						
ja	32 (21,8)	38 (24,8)	31 (24,6)	29 (23,8)	63 (23,1)	67 (24,4)
nein	115 (78,2)	115 (75,2)	95 (75,4)	92 (75,4)	210 (76,9)	207 (75,3)
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,4)

Studie inMIND Charakterisierung der Studienpopulation	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Behandlungscharakteristika – Vorherige Therapien</b>						
<i>Anzahl vorherige systemische Therapielinien pro Person</i>						
Mittel (SD)	1 (0)	1 (0)	2,8 (1,05)	2,7 (1,18)	1,8 (1,13)	1,8 (1,16)
Median (min; max)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	2 (2; 7)	2 (2; 10)	1,0 (1, 7)	1,0 (1, 10)
<i>Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien<sup>2)</sup>, n (%)</i>						
1	147 (100)	153 (100)	0 (0)	0 (0)	147 (53,8)	153 (55,6)
2	0 (0)	0 (0)	66 (52,4)	71 (58,2)	66 (24,2)	71 (25,8)
3	0 (0)	0 (0)	39 (31,0)	30 (24,6)	39 (14,3)	30 (10,9)
4	0 (0)	0 (0)	12 (9,5)	11 (9,0)	12 (4,4)	11 (4,0)
> 4	0 (0)	0 (0)	9 (7,1)	10 (8,2)	9 (3,3)	10 (3,6)
<i>Zeit zwischen dem Enddatum der letzten vorherigen Behandlung und dem Datum der Randomisierung, n (%)</i>						
0 bis ≤ 2 Jahre	69 (46,9)	78 (51,0)	78 (61,9)	79 (64,8)	147 (53,8)	157 (57,1)
> 2 bis ≤ 5 Jahre	53 (36,1)	41 (26,8)	34 (27,0)	25 (20,5)	87 (31,9)	66 (24,0)
> 5 bis ≤ 10 Jahre	22 (15,0)	21 (13,7)	10 (7,9)	13 (10,7)	32 (11,7)	34 (12,4)
> 10 Jahre	3 (2,0)	13 (8,5)	4 (3,2)	5 (4,1)	7 (2,6)	18 (6,5)
<i>Anzahl anti-CD20-gerichtete Therapielinien pro Person</i>						
Mittel (SD)	1 (0)	1 (0)	2,2 (0,89)	2,3 (0,94)	1,6 (0,87)	1,6 (0,91)
Median (min; max)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	2 (1; 5)	2 (1; 6)	1,0 (1, 5)	1,0 (1, 6)
<i>Anzahl der anti-CD20-gerichteten Therapielinien, n (%)</i>						
1	147 (100)	153 (100)	21 (16,7)	15 (12,3)	168 (61,5)	168 (61,1)
2	0 (0)	0 (0)	66 (52,4)	70 (57,4)	66 (24,2)	70 (25,5)
3	0 (0)	0 (0)	30 (23,8)	25 (20,5)	30 (11,0)	25 (9,1)
4	0 (0)	0 (0)	5 (4,0)	7 (5,7)	5 (1,8)	7 (2,5)
> 4	0 (0)	0 (0)	4 (3,2)	5 (4,1)	4 (1,5)	5 (1,8)

Studie inMIND Charakterisierung der Studienpopulation	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
Personen mit Rituximab-refraktärer Erkrankung <sup>3)</sup> , n (%)						
ja	47 (32,0)	41 (26,8)	65 (51,6)	62 (50,8)	112 (41,0)	103 (37,5)
nein	84 (57,1)	97 (63,4)	59 (46,8)	58 (47,5)	143 (52,4)	155 (56,4)
indeterminiert	5 (3,4)	3 (2,0)	2 (1,6)	1 (0,8)	7 (2,6)	4 (1,5)
nicht anwendbar	11 (7,5)	12 (7,8)	0 (0)	1 (0,8)	11 (4,0)	13 (4,7)
Personen mit vorheriger Strahlentherapie zur FL-Behandlung, n (%)	19 (12,9)	20 (13,1)	33 (26,2)	26 (21,3)	52 (19,0)	46 (16,7)
Personen mit vorheriger Operation oder operative Eingriff zur FL-Behandlung <sup>4)</sup> , n (%)	46 (31,3)	35 (22,9)	42 (33,3)	36 (29,5)	88 (32,2)	71 (25,8)
Personen mit vorheriger ASZT zur FL-Behandlung, n (%)	0 (0)	1 (0,7)	13 (10,3)	14 (11,5)	13 (4,8)	15 (5,5)

<sup>1)</sup> Rezidiertes FL wurde definiert als: Rezidiert  $\geq 6$  Monate nach dem initialen Ansprechen (vollständig oder partiell) auf die vorherige Therapie. Refraktäres FL 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. Als indeterminiert wurden Personen 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.

<sup>2)</sup> Stratifizierungsfaktor, es wurde zwischen 1 Vortherapie und  $\geq 2$  Vortherapien unterschieden. Weitere Stratifizierungsfaktoren waren Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach initialer Diagnose (ja vs. nein) und Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja vs. nein). Zu den letzten beiden Faktoren liegen keine Angaben zur Verteilung zu Baseline vor.

<sup>3)</sup> Rituximab-refraktär wurde definiert als eine Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis Rituximab oder das beste Gesamtansprechen musste mind. eine unveränderte Erkrankung nach der letzten vorherigen Rituximab-haltigen Therapie sein. Als indeterminiert wurden Personen 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. „Nicht anwendbar“ inkludiert Personen, die keine vorherige Rituximab-haltige Therapie erhalten haben.

<sup>4)</sup> Unter vorherigen Operationen oder operativen Eingriffen sind auch Knochenmarkpunktionen und Biopsien sowie andere Operationen eingeschlossen.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; MW: Mittelwert; r/r: rezidiert/refraktär; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem.

### **Protokollverletzungen**

Anhand der in der Studie inMIND dokumentierten Protokollverletzungen für die Gesamtpopulation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### **Begleitmedikation**

Anhand der in der Studie inMIND dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### **Folgetherapien**

Der Erhalt einer Folgetherapie führte nicht zum Ausschluss aus der Studie. Vor dem Beginn der neuen Therapie sollte das Sicherheits-Follow-up abgeschlossen werden. Anschließend sind die Personen ins Überlebens-Follow-up übergegangen.

Kriterien für den Erhalt einer Folgetherapie wurden nicht genannt, die Kriterien der „Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires“ (GELF) zur Bestimmung der Therapiebedürftigkeit waren ein Einschlusskriterium, nicht jedoch ein Kriterium für eine Folgetherapie. Vor dem Hintergrund des indolenten Krankheitsbildes ist unklar, ob bei fehlendem Ansprechen direkt die nächste Therapie initiiert oder zunächst abgewartet wurde. Es ist außerdem unklar, ob das Vorgehen in allen Zentren einheitlich erfolgte.

Der Anteil an Personen, die eine Folgetherapie erhielt, ist bei beiden Teilpopulationen in der Placebogruppe höher. Dies gilt auch, wenn man die Personen, die eine Folgetherapie erhalten haben, mit denen, die dafür in Frage kamen (z. B. Personen mit Progress), in Bezug setzt.

In der Leitlinie der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie“ (DGHO) werden für Personen ab dem 2. Rezidiv folgende Wirkstoffe/Kombinationen empfohlen (in alphabetischer Reihenfolge):

- CAR-T (Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel)
- Epcoritamab
- Mosunetuzumab
- Odronextamab
- Rituximab + Lenalidomid
- Rituximab + Chemotherapie
- Tafasitamab + Rituximab + Lenalidomid
- Zanubrutinib + Obinutuzumab

Ab dem 3. Rezidiv wird zusätzlich Idelalisib und Axicabtagen-Ciloleucel genannt. Bei der Auswahl der Therapie sollen Remissionsdauer, Tumorlast, Krankheitsdynamik und Vortherapie berücksichtigt werden [2].

In der Leitlinie der „European Society For Medical Oncology“ (ESMO) wird Zanubrutinib + Obinutuzumab, CAR-T-Therapie, Epcoritamab, Mosunetuzumab, Odronextamab empfohlen sowie Rituximab-Monotherapie für ältere Personen und Lenalidomid + Rituximab (+ Epcoritamab oder Tafasitamab) bei Lenalidomid-naiven Personen. [4, 5]

Die verabreichten Folgetherapien entsprechen nur zum Teil den in den für die deutsche Versorgung relevanten Leitlinien empfohlenen Therapien. Bezüglich des vermehrt eingesetzten Bendamustin wird in der Leitlinie der DGHO beschrieben, dass bei Frührezidiven eine Rezidivtherapie mit Bendamustin vermieden werden sollte [2]. In beiden Armen der beiden Teilpopulationen spiegeln die Folgetherapien den aktuellen Versorgungsstandard daher nur teilweise wider. Dies führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit beim Endpunkt „Gesamtüberleben“.

Tabelle 11: Folgetherapien; Studie inMIND

Studie inMIND Folgetherapie	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
Personen, die für eine Folge- therapie infrage kamen, n (%)	42 (28,6)	71 (46,4)	38 (30,2)	66 (54,1)	80 (29,3)	137 (49,8)
... mit Progression <sup>1)</sup>	33 (22,4)	62 (40,5)	34 (27,0)	62 (50,8)	67 (24,5)	124 (45,1)
... mit Beginn einer neuen Behandlung ohne Progress	9 (6,1)	9 (5,9)	4 (3,2)	4 (3,3)	13 (4,8)	13 (4,7)
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	20 (13,6)	42 (27,5)	16 (12,7)	36 (29,5)	36 (13,2)	78 (28,4)
MW (SD)	0,2 (0,74)	0,3 (0,63)	0,2 (0,46)	0,4 (0,66)	0,2 (0,63)	0,4 (0,64)
Median (min; max)	0 (0; 6)	0 (0; 3)	0 (0; 3)	0 (0; 3)	0 (0; 6)	0 (0; 3)
Anteil an Personen mit Folge- therapie gemessen am Anteil an Personen, die dafür infrage kommen, in % <sup>2)</sup>	47,6	59,2	42,1	54,5	45,0	56,9
Anzahl Folgetherapien, n (%)						
0	127 (86,4)	111 (72,5)	110 (87,3)	86 (70,5)	237 (86,8)	197 (71,6)
1	14 (9,5)	33 (21,6)	13 (10,3)	26 (21,3)	27 (9,9)	59 (21,5)
2	3 (2,0)	7 (4,6)	2 (1,6)	9 (7,4)	5 (1,8)	16 (5,8)
3	1 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,7)	3 (1,1)
≥ 4	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)
Art der 1. Folgetherapie <sup>3)</sup> , n (%)						
BEAM + ASZT	1 (0,7)	3 (2,0)	-	-		
CAR-T	1 (0,7)	2 (1,3)	3 (2,4)	1 (0,8)		
EPCORITAMAB	0 (0)	3 (2,0)	1 (0,8)	1 (0,8)		
IDELALISIB	1 (0,7)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)		
IDELALISIB	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,8)	3 (2,5)		
MOSUNETUZUMAB	1 (0,7)	3 (2,0)	1 (0,8)	0 (0)		
O-BENDAMUSTIN	2 (1,4)	8 (5,2)	0 (0)	7 (5,7)		
R-BENDAMUSTIN	-	-	0 (0)	3 (2,5)	k. A.	k. A.
R-BENDAMUSTIN + POLATUZUMAB	1 (0,7)	3 (2,0)	0 (0)	2 (1,6)		
R-CHOP	2 (1,4)	1 (0,7)	-	-		
R-ESHAP	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,8)	0 (0)		
R-GDP	-	-	1 (0,8)	2 (1,6)		
R-GEMOX	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	6 (4,9)		
Prüfprodukt						

Studie inMIND Folgetherapie	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<i>Art der Folgetherapien, gesamt, n (%)</i>						
BEAM + ASZT	1 (0,7)	3 (2,0)	-	-	1 (0,4)	3 (1,1)
CAR-T	4 (2,7)	5 (3,3)	4 (3,2)	5 (4,1)	8 (2,9)	10 (3,6)
EPCORITAMAB	0 (0)	3 (2,0)	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,4)	5 (1,8)
IDELALISIB	2 (1,4)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)
MOSUNETUZUMAB	1 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,8)	4 (3,3)	2 (0,7)	6 (2,2)
O-BENDAMUSTIN	2 (1,4)	4 (2,6)	1 (0,8)	0 (0)	3 (1,1)	4 (1,5)
R-BENDAMUSTIN	2 (1,4)	8 (5,2)	0 (0)	7 (5,7)	2 (0,7)	15 (5,5)
R-BENDAMUSTIN + POLATUZUMAB	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	4 (3,3)	0 (0)	5 (1,8)
R-CHOP	2 (1,4)	4 (2,6)	0 (0)	3 (2,5)	2 (0,7)	7 (2,5)
R-ESHAP	2 (1,4)	1 (0,7)	-	-	2 (0,7)	1 (0,4)
R-GDP	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,6)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,4)
R-GEMOX	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,8)	3 (2,5)	1 (0,4)	4 (1,5)
Prüfprodukt	1 (0,7)	2 (1,3)	0 (0)	6 (4,9)	1 (0,4)	8 (2,9)

<sup>1)</sup> Erhoben durch das Prüfpersonal.

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung.

<sup>3)</sup> Es werden Therapien aufgeführt, die mind. 3 Personen in einer (Teil-)Population erhalten haben, unabhängig vom Behandlungsarm.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; O-: Obinutuzumab; R-: Rituximab; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-ESHAP: Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; R-GEMOX: Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; SD: Standardabweichung.

### 3.2 Mortalität

Die Analyse des Gesamtüberlebens zum primären Datenschnitt war als Interim-Futility-Analyse geplant. Die Hauptanalyse sollte mit dem finalen Datenschnitt erfolgen, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat.

Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

Studie inMIND Gesamtüberleben	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
Mediane Nachbeobachtungsdauer für OS, Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15,0 (0,2; 29,8)	14,1 (0,0; 30,5)
Todesfälle, n (%)	5 (3,4)	7 (4,6)	10 (7,9)	16 (13,1)	15 (5,5)	23 (8,4)
Zensierungen, n (%) <sup>1)</sup>	142 (96,6)	146 (95,4)	116 (92,1)	106 (86,9)	258 (94,5)	252 (91,6)
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Visite	136 (92,5)	135 (88,2)	108 (85,7)	94 (77,0)	244 (89,4)	229 (83,3)
Studienabbruch	6 (4,1)	11 (7,2)	8 (6,3)	12 (9,8)	14 (5,1)	23 (8,4)
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI] <sup>2)</sup>	n. b. [26,8; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [27,9; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [27,9; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,71 [0,22; 2,22]; 0,55		0,51 [0,22; 1,15]; 0,10		0,59 (0,31; 1,13); 0,11	
OS-Rate nach 6 Monaten, in % [95%-KI]	100,0 [100,0; 100,0]	97,3 [93,0; 99,0]	98,4 [93,6; 99,6]	94,9 [88,9; 97,7]	99,3 [97,1; 99,8]	96,2 [93,1; 98,0]

<sup>1)</sup> Personen ohne Ereignis wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, bei dem sie am Leben waren, zensiert, unabhängig davon, ob eine neue Therapie begonnen wurde.

Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum früheren der beiden Zeitpunkte „Datenschnitt“ und „Datum des letzten Kontaktes“ zensiert.

<sup>2)</sup> Die mediane Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 2-seitigen 95%-KI mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.

<sup>3)</sup> Das HR wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt. Der p-Wert wurde mit dem stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

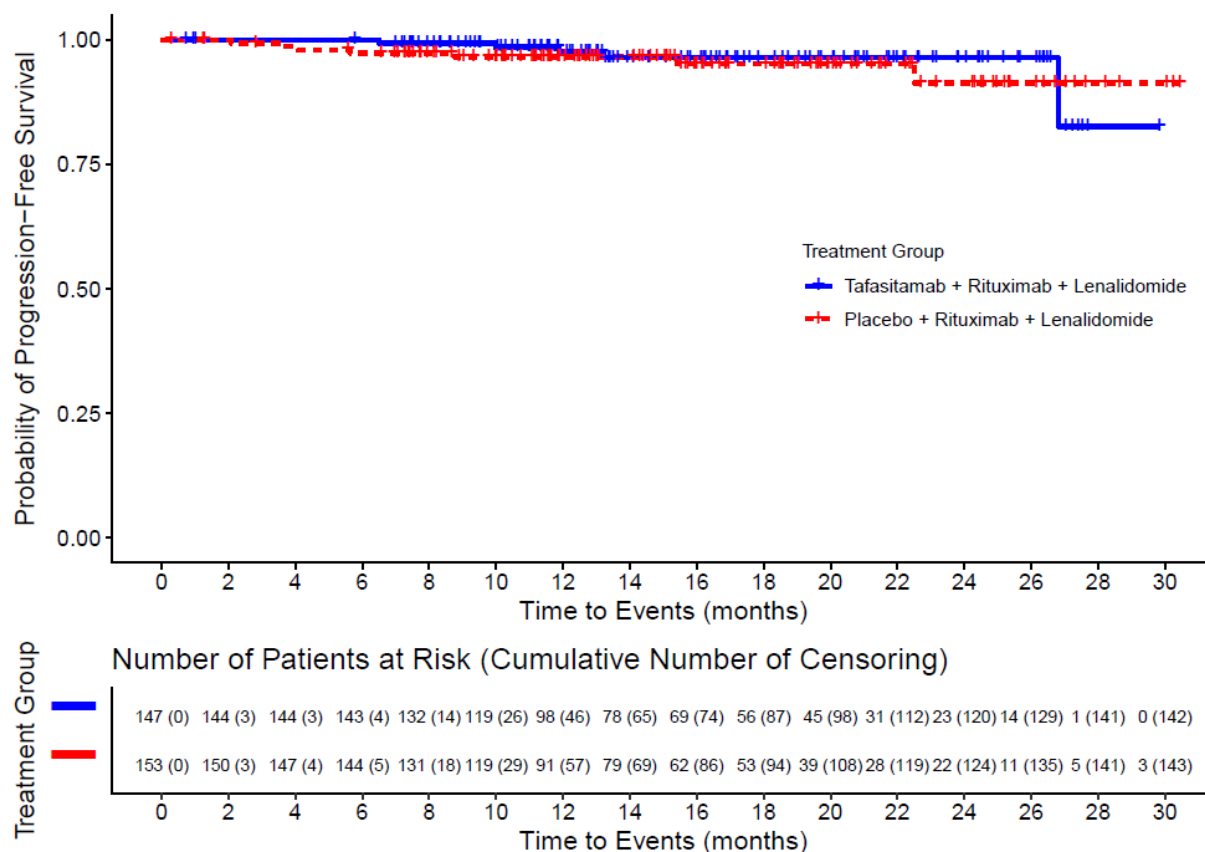


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“, Personen mit 1 Vortherapie;  
Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

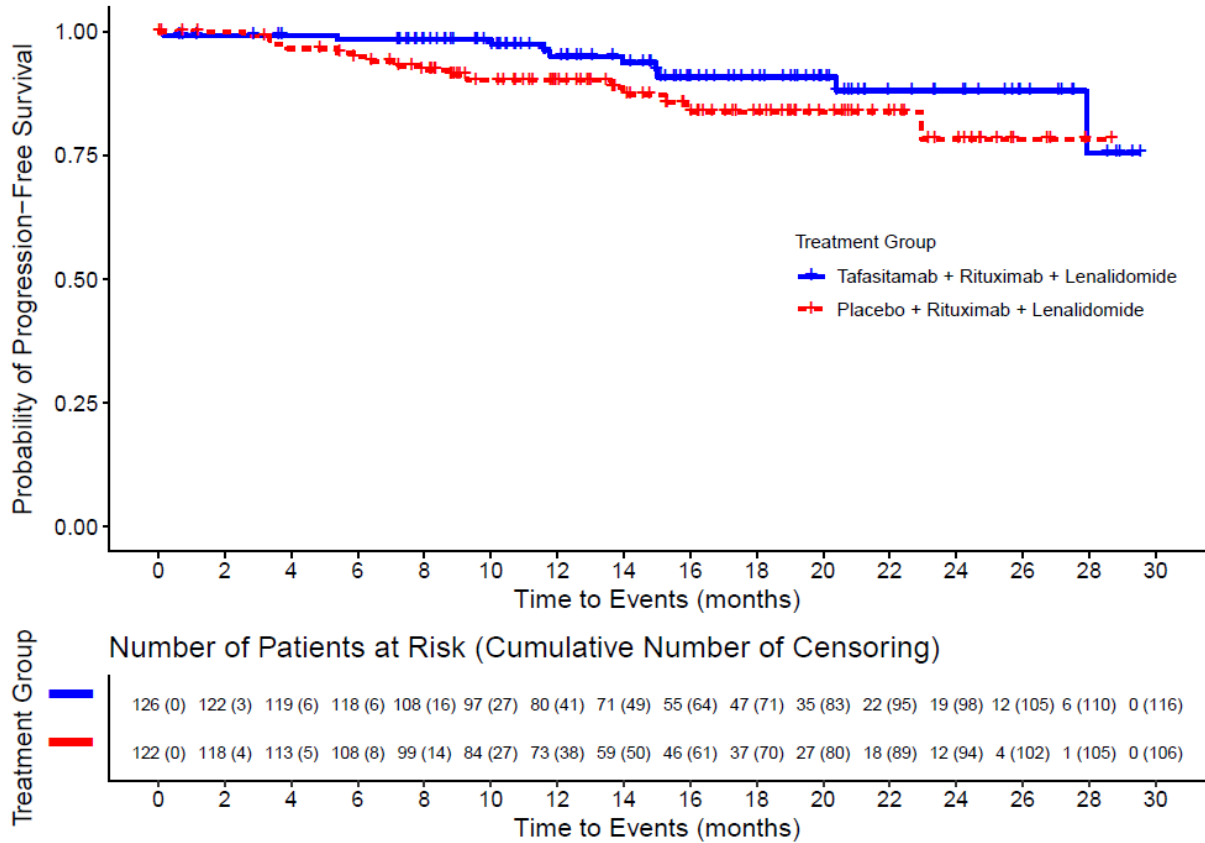


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“, Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

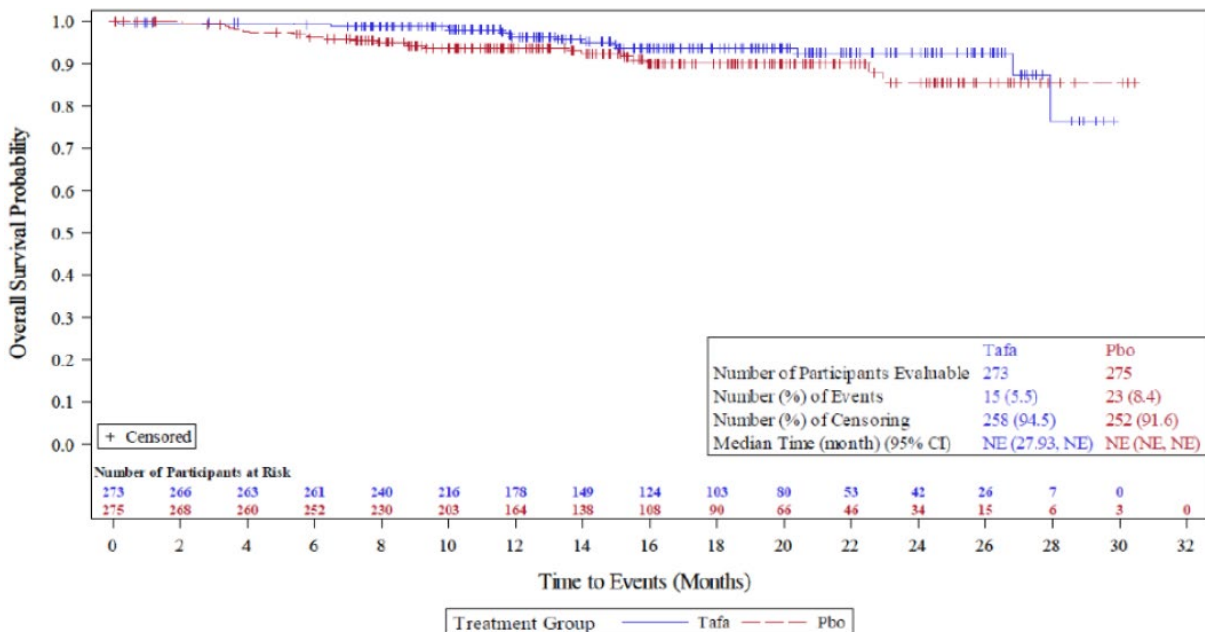


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“, Gesamtpopulation; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

### 3.3 Morbidität

#### EQ-5D-VAS

Tabelle 13: EQ-5D-VAS; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

Studie inMIND EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
Baseline, n (%)					264 (96,7)	264 (96,0)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	72,5 (18,2)	73,6 (19,1)
Median (min; max)					78,5 (11; 100)	80,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	73,7 (18,2)	72,5 (19,2)
Median (min; max)					78,0 (0; 100)	77,0 (4; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					0,6 (k. A.)	-1,7 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,39

<sup>1)</sup> Skala: 0–100. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen besseren Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> Mann-Whitney-Test zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline.

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

**EORTC QLQ-C30: Symptomskalen**

Tabelle 14: EORTC QLQ-C30: Symptomskalen; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1</sup> : Symptomskalen	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Fatigue</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	27,0 (23,4)	26,9 (24,7)
Median (min; max)					22,0 (0; 100)	22,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	30,5 (25,1)	31,0 (25,4)
Median (min; max)					33,0 (0; 100)	33,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					3,2 (k. A.)	5,3 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,72
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2,7(7,91)	2,9 (9,62)
Median (min; max)					0,0 (0; 50)	0,0 (0; 83)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,2 (10,6)	3,7 (11,6)
Median (min; max)					0,0 (0; 83)	0,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					1,0 (k. A.)	1,6 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,69

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> : Symptomskalen	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Schmerzen</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16,0 (21,1)	17,6 (24,0)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	17,8 (23,4)	20,2 (27,2)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					1,7 (k. A.)	4,6 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,30
<b>Dyspnoe</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14,3 (23,8)	16,0 (24,9)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15,7 (23,5)	17,5 (25,0)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					0,7 (k. A.)	3,1 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,47

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> : Symptomskalen	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	26,1 (27,9)	25,3 (27,5)
Median (min; max)					33,0 (0; 100)	33,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	25,0 (28,7)	27,7 (27,8)
Median (min; max)					33,0 (0; 100)	33,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-1,4 (k. A.)	2,4 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,04
<b>Appetitlosigkeit</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10,2 (23,2)	11,4 (20,5)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12,5 (23,5)	12,3 (22,6)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					2,2 (k. A.)	1,8 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,55

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> : Symptomskalen	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Obstipation</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9,2 (19,6)	11,4 (20,9)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11,4 (22,2)	12,5 (25,0)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					2,3 (k. A.)	0,6 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,22
<b>Diarrhö</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,0 (15,0)	5,7 (15,0)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12,7 (24,7)	12,5 (21,9)
Median (min; max)					0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					6,4 (k. A.)	7,3 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,50

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. der einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

<sup>2)</sup> Mann-Whitney-Test zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EOT: Behandlungsende; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 3.4 Lebensqualität

#### EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 15: EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> : Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	266 (96,7)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	68,6 (20,4)	68,6 (21,9)
Median (min; max)					67,0 (17; 100)	67,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	67,7 (21,4)	67,5 (21,0)
Median (min; max)					67,0 (0; 100)	67,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-0,5 (k. A.)	-0,9 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,76
<b>Körperliche Funktion</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	84,7 (17,4)	84,1 (19,5)
Median (min; max)					93,0 (0; 100)	93,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	80,1 (21,0)	81,0 (22,7)
Median (min; max)					87,0 (0; 100)	87,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-3,8 (k. A.)	-4,3 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,90

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> : Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Rollenfunktion</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	83,1 (22,7)	82,8 (24,7)
Median (min; max)					100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	77,3 (26,8)	76,2 (29,1)
Median (min; max)					83,0 (0; 100)	83,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-6,1 (k. A.)	-7,4 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,96
<b>Emotionale Funktion</b>						
Baseline, n (%)					265 (97,1)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	79,2 (19,0)	79,2 (19,0)
Median (min; max)					83,0 (0; 100)	83,0 (8; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	79,0 (20,8)	79,1 (21,4)
Median (min; max)					83,0 (0; 100)	83,0 (8; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					0,4 (k. A.)	-0,7 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,82

Studie inMIND EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> : Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Kognitive Funktion</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	266 (96,7)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	88,0 (19,1)	87,0 (17,3)
Median (min; max)					100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	83,6 (20,5)	82,4 (21,0)
Median (min; max)					83,0 (17; 100)	83,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-3,9 (k. A.)	-4,5 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,94
<b>Soziale Funktion</b>						
Baseline, n (%)					266 (97,4)	267 (97,1)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	84,7 (19,8)	83,4 (22,5)
Median (min; max)					100,0 (17; 100)	100,0 (0; 100)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					186 (68,1)	186 (67,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	79,8 (25,8)	81,2 (23,6)
Median (min; max)					83,0 (0; 100)	83,0 (0; 100)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-4,6 (k. A.)	-1,7 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,58

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

<sup>2)</sup> Mann-Whitney-Test zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EOT: Behandlungsende; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

**FACT-Lym**

Tabelle 16: FACT-Lym; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

Studie inMIND FACT-Lym	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>FACT-Lym-Gesamtscore<sup>1)</sup></b>						
Baseline, n (%)					258 (94,5)	261 (94,9)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	128,4 (21,8)	128,6 (21,3)
Median (min; max)					133,0 (27; 164)	130,0 (47; 166)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					181 (66,3)	178 (64,7)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	126,1 (24,4)	125,2 (24,7)
Median (min; max)					131,0 (20; 168)	128,8 (47; 168)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-0,8 (k. A.)	-3,0 (k. A.)
Effektschätzer; p-Wert <sup>2)</sup>		k. A.		k. A.		k. A.; 0,78
<b>FACT-LymS<sup>3)</sup></b>						
Baseline, n (%)					260 (95,2)	264 (96,0)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	47,7 (8,87)	47,7 (7,88)
Median (min; max)					49,0 (5; 60)	49,0 (12; 60)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					183 (67,0)	183 (66,5)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	48,0 (9,41)	48,0 (8,98)
Median (min; max)					50,0 (4; 60)	50,0 (11; 60)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-0,5 (k. A.)	0,5 (k. A.)
Effektschätzer		k. A.		k. A.		k. A.

Studie inMIND FACT-Lym	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Körperliches Wohlbefinden<sup>4)</sup></b>						
Baseline, n (%)					259 (94,9)	263 (95,6)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	24,0 (4,26)	24,3 (4,07)
Median (min; max)					25,0 (4; 28)	26 (7; 28)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					184 (67,4)	183 (66,5)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	23,5 (4,68)	23,2 (5,42)
Median (min; max)					25,0 (4; 28)	25,0 (3; 28)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-0,3 (k. A.)	-1,2 (k. A.)
Effektschätzer		k. A.		k. A.		k. A.
<b>Soziales/Familiäres Wohlbefinden<sup>4)</sup></b>						
Baseline, n (%)					260 (95,2)	264 (96,0)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	20,9 (5,82)	20,5 (5,92)
Median (min; max)					22,0 (0; 28)	21,0 (0; 28)
EOT / Sicherheits-Follow-up, n (%)					182 (66,7)	181 (65,8)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	19,9 (5,95)	19,9 (5,31)
Median (min; max)					21,0 (0; 28)	20,0 (5; 28)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-0,7 (k. A.)	-0,6 (k. A.)
Effektschätzer		k. A.		k. A.		k. A.

Studie inMIND FACT-Lym	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Emotionales Wohlbefinden<sup>5)</sup></b>						
Baseline, n (%)					261 (95,6)	265 (96,4)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	18,2 (4,21)	18,3 (4,06)
Median (min; max)					19,0 (0; 24)	19,0 (3; 24)
EOT/ Sicherheits-Follow-up, n (%)					184 (67,4)	183 (66,5)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	18,3 (4,39)	18,1 (4,80)
Median (min; max)					19,0 (3; 24)	19,0 (3; 24)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					0,5 (k. A.)	-0,1 (k. A.)
Effektschätzer		k. A.		k. A.		k. A.
<b>Funktionelles Wohlbefinden<sup>4)</sup></b>						
Baseline, n (%)					261 (95,6)	265 (96,4)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	17,6 (6,12)	17,8 (5,98)
Median (min; max)					18,0 (0; 28)	18,0 (0; 28)
EOT/ Sicherheits-Follow-up, n (%)					184 (67,4)	182 (66,2)
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	16,5 (6,24)	16,3 (6,19)
Median (min; max)					17,0 (0; 28)	16,0 (0; 28)
Mittlere Veränderung zu Baseline (SD)					-0,6 (k. A.)	-1,5 (k. A.)
Effektschätzer		k. A.		k. A.		k. A.

<sup>1)</sup> Skala von 0–168 Punkten. Höhere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität.

<sup>2)</sup> Mann-Whitney-Test zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline

<sup>3)</sup> Skala von 0–60 Punkten. Höhere Werte bedeuten eine niedrigere lymphomspezifische Belastung.

<sup>4)</sup> Skala von 0–28 Punkten. Höhere Werte bedeuten ein höheres Wohlbefinden.

<sup>5)</sup> Skala von 0–24 Punkten. Höhere Werte bedeuten ein höheres Wohlbefinden.

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 3.5 Sicherheit

Ein TEAE war definiert als ein UE, das nach Beginn der Verabreichung der Studienbehandlung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet wurde. Ereignisse, die mit der Grunderkrankung oder mit dem Fortschreiten der untersuchten Krebserkrankung in Zusammenhang stehen, sollten nicht als UE gewertet werden.

Die mediane Behandlungsdauer mit Tafasitamab/Placebo betrug im Interventionsarm 10,6 Monate (min; max: 0,03; 11,8) und im Kontrollarm 9,9 Monate (min; max: 0,03; 11,6). Angaben zur Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte liegen nicht vor.

Auf SOC- und PT-Ebene sollten UE dargestellt werden, die eine Inzidenz  $\geq 10\%$  (UE) bzw.  $\geq 5\%$  (schwere UE, SUE) aufwiesen oder die bei  $\geq 10$  Personen und bei  $\geq 1\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. Für die beiden Teilpopulationen lagen nur Auswertungen mit dem Kriterium Inzidenz  $\geq 10\%$  bzw.  $\geq 5\%$  vor. In allen Teilgruppen entspricht eine Inzidenz von  $5\%$  jedoch mehr als 10 Personen, sodass das 2. Kriterium ( $\geq 10$  Personen und  $\geq 1\%$  der Personen) bei schweren UE und SUE erfüllt ist. Allerdings fehlen die Daten zu UE, die bei mindestens 10 Personen, aber unter  $10\%$  auftraten.

Die Anzahl der UE der beiden Teilpopulationen entspricht nicht der Anzahl der UE der Gesamtpopulation. Es ist unklar, warum diese Unterschiede bestehen.

*Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation*

Studie inMIND Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	1 Vortherapie			≥ 2 Vortherapien			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 <i>n (%)</i>	Placebo N = 153 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Tafasitamab N = 127 <i>n (%)</i>	Placebo N = 119 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Tafasitamab N = 274 <i>n (%)</i>	Placebo N = 272 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	147 (100)	152 (99,3)	1,00 [0,99; 1,02]; 0,33	125 (98,4)	118 (99,2)	1,0 [0,96; 1,02]; 0,55	272 (99,3)	270 (99,3)	k. A.
UE CTCAE-Grad 3 und 4	102 (69,4)	95 (62,1)	1,1 [0,95; 1,32]; 0,18	95 (74,8)	96 (80,7)	0,9 [0,82; 1,08]; 0,38	195 (71,2) <sup>2)</sup>	189 <sup>2)</sup> (69,5)	k. A.
SUE	47 (32,0)	41 (26,8)	1,2 [0,82; 1,65]; 0,40	55 (43,3)	48 (40,3)	1,1 [0,81; 1,47]; 0,57	99 (36,1)	86 (31,6)	k. A.
UE, das zum Abbruch einer der 3 Komponenten der Studien- medikation führte <sup>3)</sup>	23 (15,6)	14 (9,2)	1,7 [0,90; 3,71]; 0,09	22 (17,3)	20 (16,8)	1,1 [0,62; 1,85]; 0,81	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> RR und p-Wert wurden post hoc anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

<sup>2)</sup> Umfasst schwere UE CTCAE ≥ 3.

<sup>3)</sup> Die Patientinnen und Patienten erhielten die Studienmedikation bis radiologischen oder metabolischen Progress gemäß Lugano-Klassifikation, Beginn einer neuen Therapie, nach Ermessen des Prüfpersonals, Widerruf der Einwilligungserklärung, Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, die unabhängige Ethikkommission, die institutionelle Prüfstelle oder die lokale Gesundheitsbehörde. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: UE, die bei  $\geq 10\%$  der Personen oder  $\geq 10$  Personen und mindestens  $1\%$  in einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation

Studie inMIND UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			$\geq 2$ Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>78 (53,1)</b>	<b>80 (52,3)</b>	<b>1,0 [0,84; 1,28]; 0,76</b>	<b>83 (65,4)</b>	<b>77 (64,7)</b>	<b>1,0 [0,86; 1,24]; 0,72</b>	<b>159 (58,0)</b>	<b>155 (57,0)</b>	<b>k. A.</b>
Anämie	17 (11,6)	22 (14,4)	0,8 [0,47; 1,50]; 0,55	23 (18,1)	16 (13,4)	1,3 [0,74; 2,43]; 0,34	39 (14,2)	36 (13,2)	k. A.
Febrile Neutropenie	-	-	-	-	-	-	12 (4,4)	7 (2,6)	k. A.
Neutropenie	70 (47,6)	61 (39,9)	1,2 [0,95; 1,57]; 0,13	66 (52,0)	63 (52,9)	1,0 [0,80; 1,29]; 0,88	133 (48,5)	123 (45,2)	k. A.
Thrombozytopenie	16 (10,9)	20 (13,1)	0,9 [0,46; 1,98]; 0,62	22 (17,3)	23 (19,3)	0,9 [0,56; 1,58]; 0,81	37 (13,5)	42 (15,4)	k. A.
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	-	-	-	-	<b>19 (6,9)</b>	<b>22 (8,1)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	-	-	-	-	-	-	<b>13 (4,7)</b>	<b>14 (5,1)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	-	-	-	-	-	-	<b>9 (3,3)</b>	<b>10 (3,7)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>12 (8,2)</b>	<b>18 (11,8)</b>	<b>0,7 [0,32; 1,35]; 0,24</b>	-	-	-	<b>23 (8,4)</b>	<b>25 (9,2)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>105 (71,4)</b>	<b>106 (69,3)</b>	<b>1,0 [0,89; 1,19]; 0,69</b>	<b>83 (65,4)</b>	<b>64 (53,8)</b>	<b>1,2 [0,99; 1,51]; 0,06</b>	<b>185 (67,5)</b>	<b>166 (61,0)</b>	<b>k. A.</b>
Bauch aufgetrieben	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	9 (3,3)	k. A.
Bauchschmerzen	-	-	-	8 (6,3)	15 (12,6)	0,5 [0,23; 1,18]; 0,11	20 (7,3)	29 (10,7)	k. A.

Studie inMIND UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			≥ 2 Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Obstipation	45 (30,6)	46 (30,1)	1,0 [0,71; 1,42]; 0,97	35 (27,6)	21 (17,6)	1,5 [0,94; 2,49]; 0,09	80 (29,2)	67 (24,6)	k. A.
Diarrhö	55 (37,4)	51 (33,3)	1,1 [0,83; 1,52]; 0,45	48 (37,8)	32 (26,9)	1,4 [0,97; 2,04]; 0,07	103 (37,6)	77 (28,3)	k. A.
Mundtrockenheit	-	-	-	-	-	-	12 (4,4)	4 (1,5)	k. A.
Dyspepsie	-	-	-	-	-	-	14 (5,1)	12 (4,4)	k. A.
Übelkeit	29 (19,7)	22 (14,4)	1,4 [0,83; 2,35]; 0,21	22 (17,3)	16 (13,4)	1,3 [0,70; 2,34]; 0,43	49 (17,9)	38 (14,0)	k. A.
Erbrechen	-	-	-	-	-	-	19 (6,9)	14 (5,1)	k. A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>82 (55,8)</b>	<b>84 (54,9)</b>	<b>1,0 [0,82; 1,24]; 0,92</b>	<b>76 (59,8)</b>	<b>63 (52,9)</b>	<b>1,1 [0,90; 1,41]; 0,28</b>	<b>151 (55,1)</b>	<b>146 (53,7)</b>	<b>k. A.</b>
Asthenie	17 (11,6)	19 (12,4)	0,9 [0,51; 1,71]; 0,83	19 (15,0)	9 (7,6)	2,0 [0,92; 4,21]; 0,07	36 (13,1)	28 (10,3)	k. A.
Schüttelfrost	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	13 (4,8)	k. A.
Ermüdung	31 (21,1)	27 (17,6)	1,2 [0,74; 1,88]; 0,49	29 (22,8)	17 (14,3)	1,5 [0,85; 2,61]; 0,16	58 (21,2)	43 (15,8)	k. A.
Unwohlsein	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	5 (1,8)	k. A.
Peripheres Ödem	10 (6,8)	20 (13,1)	0,5 [0,26; 1,11]; 0,09	10 (7,9)	15 (12,6)	0,6 [0,30; 1,36]; 0,24	20 (7,3)	35 (12,9)	k. A.
Fieber	24 (16,3)	22 (14,4)	1,2 [0,67; 1,98]; 0,61	31 (24,4)	23 (19,3)	1,2 [0,75; 1,96]; 0,43	52 (19,0)	44 (16,2)	k. A.
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	-	-	-	-	-	-	<b>14 (5,1)</b>	<b>9 (3,3)</b>	<b>k. A.</b>

Studie inMIND UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			≥ 2 Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	-	17 (13,4)	9 (7,6)	1,6 [0,74; 3,63]; 0,22	26 (9,5)	18 (6,6)	k. A.
Hypogammaglobulinämie	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	7 (2,6)	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>92 (62,6)</b>	<b>104 (68,0)</b>	<b>0,9 [0,78; 1,08]; 0,31</b>	<b>98 (77,2)</b>	<b>79 (66,4)</b>	<b>1,2 [0,99; 1,37]; 0,07</b>	<b>187 (68,2)</b>	<b>182 (66,9)</b>	<b>k. A.</b>
Bronchitis	-	-	-	-	-	-	12 (4,4)	9 (3,3)	k. A.
COVID-19	44 (29,9)	32 (20,9)	1,4 [0,94; 2,08]; 0,10	44 (34,6)	32 (26,9)	1,3 [0,85; 1,85]; 0,25	86 (31,4)	64 (23,5)	k. A.
COVID-19 Pneumonie	-	-	-	-	-	-	15 (5,5)	5 (1,8)	k. A.
Influenza	-	-	-	-	-	-	15 (5,5)	9 (3,3)	k. A.
Nasopharyngitis	-	-	-	-	-	-	17 (6,2)	20 (7,4)	k. A.
Pneumonie	17 (11,6)	10 (6,5)	1,8 [0,86; 3,96]; 0,10	17 (13,4)	14 (11,8)	1,1 [0,56; 2,18]; 0,77	32 (11,7)	24 (8,8)	k. A.
Infektion der Atemwege	8 (5,4)	20 (13,1)	0,4 [0,20; 0,93]; 0,03	-	-	-	18 (6,6)	24 (8,8)	k. A.
Sinusitis	-	-	-	-	-	-	12 (4,4)	10 (3,7)	k. A.
Infektion der oberen Atemwege	9 (6,1)	17 (11,1)	0,5 [0,25; 1,19]; 0,12	18 (14,2)	13 (10,9)	1,3 [0,69; 2,60]; 0,39	25 (9,1)	29 (10,7)	k. A.
Harnwegsinfektion	-	-	-	9 (7,1)	12 (10,1)	0,7 [0,32; 1,67]; 0,46	20 (7,3)	17 (6,3)	k. A.

Studie inMIND UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			≥ 2 Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>45 (30,6)</b>	<b>35 (22,9)</b>	<b>1,3 [0,90; 1,91]; 0,16</b>	<b>38 (29,9)</b>	<b>27 (22,7)</b>	<b>1,4 [0,89; 2,07]; 0,16</b>	<b>80 (29,2)</b>	<b>62 (22,8)</b>	<b>k. A.</b>
Kontusion	-	-	-	-	-	-	12 (4,4)	3 (1,1)	k. A.
Sturz	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	6 (2,2)	k. A.
Infusionsbedingte Reaktion	22 (15,0)	23 (15,0)	1,0 [0,58; 1,67]; 0,94	22 (17,3)	18 (15,1)	1,2 [0,68; 2,13]; 0,52	43 (15,7)	41 (15,1)	k. A.
<b>Untersuchungen</b>	<b>57 (38,8)</b>	<b>50 (32,7)</b>	<b>1,2 [0,90; 1,65]; 0,20</b>	<b>40 (31,5)</b>	<b>45 (37,8)</b>	<b>0,8[0,58; 1,16]; 0,27</b>	<b>93 (33,9)</b>	<b>90 (33,1)</b>	<b>k. A.</b>
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	-	-	-	-	18 (6,6)	20 (7,4)	k. A.
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	13 (4,8)	k. A.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	-	-	-	-	-	11 (4,0)	2 (0,7)	k. A.
Kreatinin im Blut erhöht	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	9 (3,3)	k. A.
C-reaktives Protein erhöht	-	-	-	-	-	-	9 (3,3)	11 (4,0)	k. A.
Neutrophilenzahl vermindert	17 (11,6)	11 (7,2)	1,7 [0,83; 3,51]; 0,14	-	-	-	23 (8,4)	19 (7,0)	k. A.
Gewicht erniedrigt	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	14 (5,1)	k. A.
Leukozytenzahl erniedrigt	-	-	-	-	-	-	14 (5,1)	14 (5,1)	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>27 (18,4)</b>	<b>46 (30,1)</b>	<b>0,6 [0,40; 0,93]; 0,02</b>	<b>43 (33,9)</b>	<b>34 (28,6)</b>	<b>1,2 [0,80; 1,72]; 0,40</b>	<b>69 (25,2)</b>	<b>80 (29,4)</b>	<b>k. A.</b>
Verminderter Appetit	-	-	-	13 (10,2)	13 (10,9)	0,9 [0,43; 1,89]; 0,78	27 (9,9)	24 (8,8)	k. A.
Hyperglykämie	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	7 (2,6)	k. A.
Hypokalzämie	-	-	-	-	-	-	11 (4,0)	10 (3,7)	k. A.

Studie inMIND UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			≥ 2 Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Hypokaliämie	7 (4,8)	18 (11,8)	0,4 [0,18; 0,96]; 0,03	16 (12,6)	14 (11,8)	1,0 [0,52; 2,06]; 0,92	22 (8,0)	32 (11,8)	k. A.
Hypomagnesiämie	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	8 (2,9)	k. A.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>64 (43,5)</b>	<b>66 (43,1)</b>	<b>1,0 [0,77; 1,30]; 0,98</b>	<b>48 (37,8)</b>	<b>37 (31,1)</b>	<b>1,2 [0,84; 1,70]; 0,33</b>	<b>109 (39,8)</b>	<b>102 (37,5)</b>	<b>k. A.</b>
Arthralgie	-	-	-	-	-	-	19 (6,9)	21 (7,7)	k. A.
Rückenschmerzen	18 (12,2)	10 (6,5)	1,9 [0,89; 3,97]; 0,09	15 (11,8)	6 (5,0)	2,4 [0,99; 6,07]; 0,046	31 (11,3)	15 (5,5)	k. A.
Muskelkrämpfe	27 (18,4)	30 (19,6)	0,9 [0,59; 1,50]; 0,79	23 (18,1)	18 (15,1)	1,2 [0,71; 2,17]; 0,45	49 (17,9)	49 (18,0)	k. A.
Myalgie	-	-	-	-	-	-	15 (5,5)	13 (4,8)	k. A.
Schmerzen in den Extremitäten	17 (11,6)	4 (2,6)	4,6 [1,48; 14,13]; 0,003	-	-	-	21 (7,7)	7 (2,6)	k. A.
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	-	-	-	-	-	-	<b>12 (4,4)</b>	<b>13 (4,8)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>48 (32,7)</b>	<b>51 (33,3)</b>	<b>1,0 [0,71; 1,35]; 0,90</b>	<b>45 (35,4)</b>	<b>35 (29,4)</b>	<b>1,2 [0,81; 1,70]; 0,41</b>	<b>88 (32,1)</b>	<b>85 (31,3)</b>	<b>k. A.</b>
Schwindel	-	-	-	14 (11,0)	8 (6,7)	1,6 [0,68; 3,61]; 0,30	21 (7,7)	19 (7,0)	k. A.
Dysgeusie	-	-	-	-	-	-	11 (4,0)	10 (3,7)	k. A.
Kopfschmerzen	17 (11,6)	11 (7,2)	1,5 [0,74; 2,99]; 0,26	-	-	-	27 (9,9)	18 (6,6)	k. A.
Periphere Neuropathie	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	6 (2,2)	k. A.

Studie inMIND UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			≥ 2 Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Parästhesie	-	-	-	-	-	-	13 (4,7)	9 (3,3)	k. A.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>16 (10,9)</b>	<b>19 (12,4)</b>	<b>0,9 [0,46; 1,61]; 0,63</b>	<b>18 (14,2)</b>	<b>13 (10,9)</b>	<b>1,2 [0,60; 2,37]; 0,61</b>	<b>34 (12,4)</b>	<b>32 (11,8)</b>	<b>k. A.</b>
Schlaflosigkeit	-	-	-	-	-	-	21 (7,7)	17 (6,3)	k. A.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>15 (10,2)</b>	<b>15 (9,8)</b>	<b>1,0 [0,49; 2,00]; 0,97</b>	<b>20 (15,7)</b>	<b>11 (9,2)</b>	<b>1,8 [0,88; 3,55]; 0,10</b>	<b>35 (12,8)</b>	<b>26 (9,6)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Erkrankungen d. Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	-	-	-	-	-	-	<b>14 (5,1)</b>	<b>11 (4,0)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>61 (41,5)</b>	<b>53 (34,6)</b>	<b>1,2 [0,89; 1,60]; 0,23</b>	<b>52 (40,9)</b>	<b>48 (40,3)</b>	<b>1,0 [0,75; 1,39]; 0,89</b>	<b>112 (40,9)</b>	<b>98 (36,0)</b>	<b>k. A.</b>
Husten	30 (20,4)	27 (17,6)	1,1 [0,71; 1,84]; 0,57	22 (17,3)	24 (20,2)	0,9 [0,51; 1,47]; 0,59	52 (19,0)	47 (17,3)	k. A.
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	18 (6,6)	25 (9,2)	k. A.
Verstopfte Nase	-	-	-	-	-	-	12 (4,4)	4 (1,5)	k. A.
Schmerzen im Oropharynx	-	-	-	-	-	-	25 (9,1)	10 (3,7)	k. A.
Pleuraerguss	-	-	-	-	-	-	7 (2,6)	12 (4,4)	k. A.
Rhinorrhoe	-	-	-	-	-	-	14 (5,1)	10 (3,7)	k. A.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>83 (56,5)</b>	<b>78 (51,0)</b>	<b>1,1 [0,89; 1,36]; 0,38</b>	<b>70 (55,1)</b>	<b>48 (40,3)</b>	<b>1,4 [1,04; 1,79]; 0,03</b>	<b>152 (55,5)</b>	<b>125 (46,0)</b>	<b>k. A.</b>
Trockene Haut	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	12 (4,4)	k. A.
Erythem	-	-	-	-	-	-	9 (3,3)	11 (4,0)	k. A.
Hyperhidrosis	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	5 (1,8)	k. A.

Studie inMIND UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	1 Vortherapie <sup>1)</sup>			≥ 2 Vortherapien <sup>1)</sup>			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Pruritus	25 (17,0)	21 (13,7)	1,3 [0,74; 2,20]; 0,38	19 (15,0)	7 (5,9)	2,6 [1,14; 6,06]; 0,02	44 (16,1)	28 (10,3)	k. A.
Hautausschlag	33 (22,4)	38 (24,8)	0,9 [0,59; 1,34]; 0,57	27 (21,3)	21 (17,6)	1,2 [0,69; 1,97]; 0,56	60 (21,9)	58 (21,3)	k. A.
Ausschlag makulo-papulös	-	-	-	-	-	-	18 (6,6)	14 (5,1)	k. A.
Urtikaria	-	-	-	-	-	-	11 (4,0)	6 (2,2)	k. A.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>24 (16,3)</b>	<b>28 (18,3)</b>	<b>0,9[0,53; 1,41]; 0,57</b>	<b>20 (15,7)</b>	<b>20 (16,8)</b>	<b>0,9 [0,52; 1,66]; 0,82</b>	<b>44 (16,1)</b>	<b>48 (17,6)</b>	<b>k. A.</b>
Hypertonie	-	-	-	-	-	-	6 (2,2)	11 (4,0)	k. A.
Hypotonie	-	-	-	-	-	-	14 (5,1)	13 (4,8)	k. A.

<sup>1)</sup> Für die Teilpopulationen sind UE dargestellt, die bei mind. 10 % der Patientinnen und Patienten in mind. einem Studienarm aufgetreten sind. Es liegen keine Informationen zu UE vor, die bei mind. 10 Personen aber unter 10 % der Patientinnen und Patienten je Behandlungsarm aufgetreten sind.

<sup>2)</sup> RR und p-Wert wurden post hoc anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)**

Tabelle 19: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4), die bei  $\geq 5\%$  der Personen oder  $\geq 10$  Personen und mindestens  $1\%$  in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation

Studie inMIND Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	1 Vortherapie			$\geq 2$ Vortherapien			Gesamt (ergänzend) <sup>1)</sup>		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>61 (41,5)</b>	<b>54 (35,3)</b>	<b>1,2 [0,89; 1,58]; 0,24</b>	<b>59 (46,5)</b>	<b>63 (52,9)</b>	<b>0,9 [0,71; 1,16]; 0,45</b>	<b>118 (43,1)</b>	<b>116 (42,6)</b>	<b>k. A.</b>
Anämie	-	-	-	7 (5,5)	10 (8,4)	0,7 [0,26; 1,72]; 0,40	12 (4,4)	16 (5,9)	k. A.
Febrile Neutropenie	-	-	-	9 (7,1)	2 (1,7)	4,5 [0,94; 21,06]; 0,04	12 (4,4)	6 (2,2)	k. A.
Neutropenie	58 (39,5)	47 (30,7)	1,3 [0,95; 1,77]; 0,10	53 (41,7)	57 (47,9)	0,9 [0,68; 1,19]; 0,46	109 (39,8)	102 (37,5)	k. A.
Thrombozytopenie	-	-	-	12 (9,4)	14 (11,8)	0,8 [0,41; 1,75]; 0,66	17 (6,2)	20 (7,4)	k. A.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>3 (2,0)</b>	<b>8 (5,2)</b>	<b>0,4 [0,10; 1,40]; 0,13</b>	<b>2 (1,6)</b>	<b>7 (5,9)</b>	<b>0,3 [0,06; 1,32]; 0,09</b>	<b>5 (1,8)</b>	<b>14 (5,1)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>10 (6,8)</b>	<b>6 (3,9)</b>	<b>1,7 [0,64; 4,63]; 0,28</b>	<b>6 (4,7)</b>	<b>7 (5,9)</b>	<b>0,8 [0,28; 2,40]; 0,72</b>	<b>15 (5,5)</b>	<b>13 (4,8)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>26 (17,7)</b>	<b>16 (10,5)</b>	<b>1,7 [0,92; 3,04]; 0,08</b>	<b>43 (33,9)</b>	<b>32 (26,9)</b>	<b>1,2 [0,84; 1,84]; 0,27</b>	<b>65 (23,7)</b>	<b>43 (15,8)</b>	<b>k. A.</b>
COVID-19	-	-	-	11 (8,7)	4 (3,4)	2,4 [0,78; 7,46]; 0,12	16 (5,8)	6 (2,2)	k. A.
COVID-19-Pneumonie	8 (5,4)	1 (0,7)	8,1 [0,99; 66,74]; 0,02	-	-	-	13 (4,7)	3 (1,1)	k. A.

Studie inMIND Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	1 Vortherapie			≥ 2 Vortherapien			Gesamt (ergänzend) <sup>1)</sup>		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Tafasitamab N = 274 n (%)	Placebo N = 272 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Pneumonie	11 (7,5)	3 (2,0)	3,9 [1,10; 13,45]; 0,02	12 (9,4)	11 (9,2)	1,0 [0,48; 2,29]; 0,91	23 (8,4)	14 (5,1)	k. A.
<b>Untersuchungen</b>	<b>18 (12,2)</b>	<b>13 (8,5)</b>	<b>1,5 [0,77; 2,99]; 0,22</b>	<b>11 (8,7)</b>	<b>16 (13,4)</b>	<b>0,7 [0,32; 1,38]; 0,27</b>	<b>26 (9,5)</b>	<b>29 (10,7)</b>	<b>k. A.</b>
Neutrophilenzahl vermindert	11 (7,5)	11 (7,2)	1,1 [0,51; 2,46]; 0,79	8 (6,3)	7 (5,9)	1,1 [0,41; 2,92]; 0,85	16 (5,8)	18 (6,6)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (5,4)	6 (3,9)	1,4 [0,50; 3,96]; 0,51	5 (3,9)	8 (6,7)	0,6 [0,21; 1,84]; 0,38	13 (4,7)	14 (5,1)	k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	-	8 (6,3)	6 (5,0)	1,3 [0,47; 3,68]; 0,60	13 (4,7)	10 (3,7)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3,4)	9 (5,9)	0,6 [0,20; 1,66]; 0,29	5 (3,9)	7 (5,9)	0,7 [0,23; 2,18]; 0,54	10 (3,6)	15 (5,5)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	-	-	-	-	10 (3,6)	5 (1,8)	k. A.
Gefäßerkrankungen	-	-	-	2 (1,6)	6 (5,0)	0,3 [0,07; 1,62]; 0,15	7 (2,6)	11 (4,0)	k. A.

<sup>1)</sup> Umfasst schwere UE CTCAE ≥ 3.

<sup>2)</sup> RR und p-Wert wurden post hoc anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 20: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen oder  $\geq 10$  Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), Sicherheitspopulation

Studie inMIND SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	1 Vortherapie			$\geq 2$ Vortherapien			Gesamt (ergänzend)		
	Tafasitamab N = 147 n (%)	Placebo N = 153 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Tafasitamab N = 127 n (%)	Placebo N = 119 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Tafasitamab N = 274	Placebo N = 272	RR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	-	8 (6,3)	4 (3,4)	1,9 [0,59; 6,35]; 0,27	10 (3,6)	10 (3,7)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	-	-	1 (0,8)	7 (5,9)	0,1 [0,02; 1,11]; 0,03	2 (0,7)	13 (4,8)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	-	2 (1,6)	7 (5,9)	0,3 [0,06; 1,32]; 0,08	6 (2,2)	12 (4,4)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (17,0)	14 (9,2)	1,8 [0,98; 3,36]; 0,055	43 (33,9)	31 (26,1)	1,3 [0,89; 1,95]; 0,17	65 (23,7)	44 (16,2)	k. A.
COVID-19				12 (9,4)	7 (5,9)	1,5 [0,61; 3,74]; 0,37	19 (6,9)	7 (2,6)	k. A.
COVID-19 Pneumonie	8 (5,4)	1 (0,7)	8,1 [0,99; 66,74]; 0,02	-	-	-	14 (5,1)	5 (1,8)	k. A.
Pneumonie	10 (6,8)	4 (2,6)	2,6 [0,85; 8,18]; 0,08	11 (8,7)	9 (7,6)	1,2 [0,50; 2,73]; 0,71	21 (7,7)	13 (4,8)	k. A.

<sup>1)</sup> RR und p-Wert wurden post hoc anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Design und Methodik der Studie

#### Studiendesign

Die Nutzenbewertung von Tafasitamab stützt sich auf die pivotale Studie inMIND, eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid bei erwachsenen Personen mit rezidierten/refraktären folliculärem Lymphom (r/r FL) Grad 1 bis 3a. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Kriterien „Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach initialer Diagnose (ja vs. nein)“, „Refraktärität gegenüber einer vorherigen anti-CD20-gerichteten Therapie (ja vs. nein)“ und „Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs.  $\geq 2$  Vortherapien)“. Primärer Endpunkt war „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal; weitere Endpunkte waren u. a. „Gesamtüberleben“, „Ansprechen“, „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“, „EQ-5D-VAS“, „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“, „EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus“, „FACT-Lym“ und „Unerwünschte Ereignisse“. Die geplante Behandlungsdauer betrug 48 Wochen (12 Zyklen á 28 Tage), anschließend sollte eine Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren erfolgen (Überlebens-Follow-up). Der primäre Datenschnitt war nach 174 PFS-Ereignissen geplant. Die Studie sollte enden, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat. Nach Studienende soll der finale Datenschnitt erfolgen.

Die Studie ist laufend, das Studienende für August 2028 geplant. Der primäre Datenschnitt erfolgte am 23.02.2024 nach 206 PFS-Ereignissen und liegt der Nutzenbewertung zugrunde. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Rekrutierung abgeschlossen und es befanden sich noch 93 Personen (17,0 %) in Behandlung.

#### Studienpopulation

In die Studie inMIND wurden Personen mit r/r FL eingeschlossen, die mindestens 1 vorherige anti-CD20-gerichteten Immuntherapie oder Chemotherapie erhalten haben und nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) infrage kommen. Im Dossier stellt der pU die Ergebnisse getrennt nach der Anzahl an Vortherapien dar, er unterscheidet zwischen Personen mit 1 Vortherapie und Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien. Analysen mit dieser Unterteilung waren im SAP als Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und wichtige sekundäre Endpunkte geplant und wurden im Studienbericht als diese berichtet. Bei den im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen nach Anzahl der Vortherapien weicht die Anzahl an Personen je Gruppe geringfügig von den Populationen ab, die in der Nutzenbewertung dargestellt wurden. Insgesamt 7 Personen (1 im Interventionsarm, 6 im Placeboarm) waren bei den Subgruppenanalysen im Studienbericht der Teilpopulation „1 Vortherapie“ zugeordnet und im Dossier der Teilpopulation „ $\geq 2$  Vortherapien“. Es wird angenommen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse gering ist, da die Anzahl an Personen bezogen auf die Gesamtpopulation gering ist. Es ist jedoch unklar, ob die Zuordnung bei gleichbleibender Anzahl an Personen je Teilgruppe noch bei mehr Personen geändert wurde.

Der pU begründet seine Entscheidung der Darstellung der beiden Teilpopulationen im Dossier damit, dass die Unterteilung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen herangezogen, die Ergebnisse zur Gesamtpopulation wurden in Kapitel 3 ergänzend dargestellt.

### Personen mit 1 Vortherapie

Von den insgesamt 300 Personen, die zuvor eine Vortherapie erhalten haben, erhielten 147 Personen die Prüflntervention (Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab) und 153 Personen die Kontrollintervention (Placebo + Lenalidomid + Rituximab). Alle Personen haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Somit entspricht die Sicherheitspopulation der ITT-Population.

Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Patientinnen und Patienten waren im Median 64,5 Jahre alt (min; max: 31; 88), 56,0 % waren männlich. In der Interventionsgruppe waren weniger Personen aus Europa (62,6 vs. 72,5 %), dafür etwas mehr aus Nordamerika (14,3 vs. 8,5 %) und dem Rest der Welt (23,1 vs. 19,0 %). Die mediane Zeit zwischen initialer Diagnose und Therapiebeginn lag in beiden Gruppen etwa bei 4 Jahren. In der Interventionsgruppe gab es mehr Personen, bei denen weniger als 2 Jahre zwischen der vorherigen Behandlung und der Randomisierung lagen (46,9 vs. 51 %), dafür mehr Personen, bei denen der Zeitraum zwischen 2 und 5 Jahren lag (36,1 vs. 26,8 %). Außerdem hatten die Personen der Interventionsgruppe häufiger einen operativen Eingriff zur Behandlung des FL erhalten (31,3 vs. 22,9 %).

Zu Studienbeginn hatten 22,0 % ein FL Grad 1, 54,0 % ein FL Grad 2 und 23,7 % ein FL Grad 3. Der Anteil an Personen mit FL Grad 1 war in der Interventionsgruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe (25,2 vs. 19,0 %). Der Tumor war bei den meisten Personen in einem fortgeschrittenen Stadium (Ann-Arbor-Stadium I: 5,3 %; Stadium II: 13,3 %; Stadium III: 27,0 %; Stadium IV: 54,3 %). Bei 61,7 % der Personen war der Tumor rezidivierend, bei 33,3 % refraktär und bei 5,0 % war der Zustand unbekannt. In der Interventionsgruppe war der Anteil an rezidivierenden Tumoren etwas niedriger (58,5 vs. 64,7 %). Der prognostische FLIPI-Score war bei mehr als der Hälfte der Teilnehmenden (53 %) hoch ( $\geq 3$ ), der Anteil an Personen mit einem hohen Score war in der Interventionsgruppe etwas niedriger als in der Kontrollgruppe (49,0 vs. 56,9 %). 77,6 % der Interventionsgruppe und 85 % der Kontrollgruppe erfüllten mindestens ein GELF-Kriterium. Der ECOG-Status lag bei fast allen Personen bei 0 (= keine Einschränkungen: 71,3 %) oder 1 (= leichte Einschränkungen: 26,7 %), der Anteil an Personen mit leichten Einschränkungen war in der Interventionsgruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe (30,6 vs. 22,9 %). B-Symptome lagen bei 23,3 % der Patientinnen und Patienten vor.

### Personen mit $\geq 2$ Vortherapien

Von den insgesamt 248 Personen, die  $\geq 2$  Vortherapien erhalten haben, erhielten 126 Personen die Prüflntervention (Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab) und 122 Personen die Kontrollintervention (Placebo + Lenalidomid + Rituximab). Von der Kontrollgruppe hat 1 Person fälschlicherweise Tafasitamab erhalten und wurde anschließend der Interventionsgruppe zugeteilt, 2 weitere Personen der Kontrollgruppe sind nach der Randomisierung vor Erhalt der Studienmedikation aus der Studie ausgeschieden, sodass die Sicherheitspopulation geringfügig von der ITT-Population abweicht. Die Interventionsgruppe der Sicherheitspopulation umfasst 127 Personen (100,8 %) und die Kontrollgruppe 119 Personen (97,5 %).

Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausbalanciert. Die Patientinnen und Patienten waren im Median 64,4 Jahre alt (min; max: 31; 88), 52,8 % waren männlich. Die mediane Zeit zwischen initialer Diagnose und Therapiebeginn war in der Interventionsgruppe etwas kürzer als in der Kontrollgruppe (7,7 vs. 8,4 Jahre). Die Personen haben im Median 2 Vortherapien erhalten, in der Interventionsgruppe gab es mehr Personen, die 3 Vortherapien erhalten haben (31,0 vs. 24,6 %), der Anteil an Personen mit 4 und mehr Vortherapien ähnelt sich bei Interventions- und Kontrollgruppe. Zu Studienbeginn hatten 18,5 % ein FL Grad 1, 53,2 % ein FL Grad 2 und 27,0 % ein FL Grad 3. Bei den meisten Patientinnen und Patienten war

der Tumor in einem fortgeschrittenen Stadium (Ann-Arbor-Stadium I: 2,8 %; Stadium II: 15,7 %; Stadium III: 21,8 %; Stadium IV: 59,7 %). In der Interventionsgruppe war der Anteil an Personen mit Stadium IV niedriger als in der Kontrollgruppe (56,3 vs. 63,1 %), der Anteil an Stadium III und IV zusammen war aber in etwa ausgeglichen. Bei 51,2 % war der Zustand des Tumors rezidivierend, bei 44,0 % refraktär und bei 4,8 % unbekannt. Der Anteil an refraktären Tumoren war in der Interventionsgruppe höher (47,6 vs. 40,2 %). Der prognostische FLIPI-Score war bei mehr als der Hälfte der Teilnehmenden hoch ( $\geq 3$ : 51,6 %), der Anteil an Personen mit einem niedrigen Score (0–1) war in der Interventionsgruppe etwas niedriger als in der Kontrollgruppe (14,3 vs. 21,3 %). 84,7 % der Personen erfüllten mindestens ein GELF-Kriterium. Der ECOG-Status lag bei fast allen Personen bei 0 (= keine Einschränkungen: 64,1 %) oder 1 (= leichte Einschränkungen: 32,3 %). B-Symptome lagen bei 24,2 % der Patientinnen und Patienten vor.

### Vergleich der beiden Teilpopulationen

Erwartungsgemäß war die mediane Zeit seit der initialen Diagnose bei den Personen, die zuvor nur 1 Vortherapie erhalten haben, kürzer als bei den Personen, die  $\geq 2$  Vortherapien erhalten haben (4,0 vs. 8,0 Jahre). Der Reifegrad der FL-Zellen (gemäß 4. WHO-Klassifikation) und die Ausbreitung des Tumors gemäß Ann-Arbor-Stadien war in beiden Teilpopulationen ähnlich. Jedoch lag bei Personen mit 1 Vortherapie häufiger ein Rezidiv vor (61,7 vs. 51,2 %) und der Tumor war seltener refraktär (33,3 vs. 44,0 %). Die Personen, die 1 Vortherapie erhalten haben, hatten seltener eine Rituximab-refraktäre Erkrankung (29,3 vs. 51,2 %). Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien hatten im Median 2 systemische Vortherapien, 44,8 % hatten 3 und mehr vorherige Therapien. Personen mit 1 Vortherapie hatten seltener eine Radiotherapie (13,0 vs. 23,8 %), eine Operation (27 vs. 31,5 %) oder eine ASZT (0,3 vs. 10,9 %) erhalten als Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien.

### **Studienmedikation**

In der Studie inMIND wurde Tafasitamab + Rituximab + Lenalidomid mit Placebo + Rituximab + Lenalidomid verglichen. Tafasitamab sollte intravenös über 12 Zyklen à 28 Tage verabreicht werden. Als Placebo wurde eine Kochsalzlösung verwendet, die analog zur Intervention verabreicht werden sollte. Die Infusionen waren äußerlich für die Patientinnen und Patienten sowie das Prüfpersonal nicht zu unterscheiden, da die Infusionsbeutel mit einer Hülle abgedeckt wurden. Lenalidomid sollte ebenfalls über 12 Zyklen verabreicht werden, Rituximab über 5 Zyklen.

Die Dosierung der Wirkstoffe entsprach der empfohlenen Dosis gemäß Fachinformation. Die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid ist in Deutschland für das Anwendungsgebiet zugelassen.

Es liegen für beide Teilpopulationen keine Angaben zu Behandlungsdauer und Abbruchgründen vor. Bei der Gesamtpopulation entsprach die mediane Behandlungsdauer in etwa der geplanten. Die Behandlungsphase der Placebogruppe war jedoch etwas kürzer als die der Interventionsgruppe. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten Tafasitamab im Median über 10,6 Monate (min; max: 0,03; 11,8), Rituximab über 3,7 Monate (min; max: 0,03; 6,5) und Lenalidomid über 10,6 Monate (min; max: 0,03; 12,0). Die Personen der Kontrollgruppe erhielten das Placebo im Median über 9,9 Monate (min; max: 0,03; 11,6), Rituximab über 3,7 Monate (min; max: 0,03; 4,6) und Lenalidomid über 9,7 Monate (min; max: 0,03; 11,8).

Die Behandlung mit Tafasitamab/Placebo über 12 Zyklen wurde von 53,5 % der Personen der Interventionsgruppe und 42,9 % der Personen der Kontrollgruppe abgeschlossen. Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe haben die Behandlung deutlich seltener vorzeitig abgebrochen als die der Kontrollgruppe (27,8 vs. 41,1 %). Häufigste Gründe für den Abbruch waren Krankheitsprogression (11 vs. 30,5 %) und UE (8,8 vs. 5,5 %). 18,7 % der Interventionsgruppe und 15,3 % der Kontrollgruppe befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung.

Die Studienteilnahme wurde von insgesamt 10,6 % der Interventionsgruppe und 16,7 % der Kontrollgruppe abgebrochen, häufige Gründe waren Tod (5,5 vs. 8,0 %) und Rückzug der Einverständniserklärung (4,0 vs. 6,9 %).

## **4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation**

### **Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet**

Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit r/r FL (Grad 1–3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie. Die Behandlung mit Tafasitamab soll gemäß Fachinformation über 12 Zyklen à 28 Tagen erfolgen.

In die Studie inMIND wurden erwachsene Personen mit r/r FL eingeschlossen, die mindestens eine vorherige anti-CD20-gerichteten Immuntherapie oder Chemotherapie erhalten haben und nicht für eine ASZT infrage kommen. Zusätzlich musste die Notwendigkeit einer Behandlung der refraktären, rezidierten oder progressiven Erkrankung vom Prüfpersonal bestimmt worden sein. Als Richtlinie zur Bewertung der Behandlungsbedürftigkeit wurden die GELF-Kriterien aufgeführt.

Bei 18,7 % der Interventionsgruppe und 14,9 % der Kontrollgruppe waren die GELF-Kriterien zu Studienbeginn jedoch nicht erfüllt. Es ist unklar, wie bei diesen Personen das Kriterium „Therapiebedürftigkeit“ festgestellt wurde und ob diese Personen dem Anwendungsgebiet entsprechen.

### **Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext**

Die Studie wurde in 26 Ländern an 199 Zentren durchgeführt. Von der Gesamtpopulation kamen 369 Personen (67,3 %) aus Europa, 62 Personen (11,3 %) aus Nordamerika und 117 Personen (21,4 %) aus anderen Ländern (u. a. Asien und Australien). Es haben 8 Personen (1,5 %) aus Deutschland an der Studie teilgenommen.

Alle Personen der Kontrollgruppe erhielten Placebo + Rituximab + Lenalidomid. Die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid ist in Deutschland für Personen mit r/r FL mit mindestens 1 Vortherapie zugelassen. In der Leitlinie der DGHO werden für die Indikation verschiedene Wirkstoffe und Kombinationen empfohlen, die Wahl eines Wirkstoffes soll unter Berücksichtigung der Vortherapie, Tumorlast und Krankheitsdynamik erfolgen [2]. Es ist daher unklar, ob die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid die geeignete Therapie für alle Personen der Kontrollgruppe darstellte.

Unklarheiten bzgl. des Versorgungskontexts bestehen ebenfalls bei den Folgetherapien. Die verabreichten Folgetherapien entsprechen nur zum Teil den in den Leitlinien empfohlenen Therapien. In beiden Armen der beiden Teilpopulationen spiegeln die Folgetherapien den aktuellen Versorgungsstandard daher nur teilweise wider (siehe Kapitel 3.1).

### **4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit**

Zusammenfassend zeigt die Studie inMIND aufgrund ihres randomisierten und doppelblinden Designs ein geringes Verzerrungspotential auf Studienebene.

Die Dosierung der Intervention entspricht der Fachinformation und die Therapie der Kontrollgruppe (Rituximab + Lenalidomid) ist für das Anwendungsgebiet zugelassen. Unklar ist jedoch, ob die Therapie der Kontrollgruppe für alle Personen geeignet war, da in den Leitlinien verschiedene Wirkstoffe genannt werden, die in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie, der Krankheitsdynamik und der Tumorlast verordnet werden sollen.

Die Nutzenbewertung basiert auf dem a priori geplanten primären Datenschnitt vom 23.02.2024, der nach 174 PFS-Ereignissen erfolgen sollte. Angaben zur Beobachtungsdauer der beiden Teilpopulationen liegen nicht vor. Auf Ebene der Gesamtpopulation lag die mediane Behandlungsdauer bei 10,6 Monaten (min; max: 0,03; 11,8) bzw. 9,9 Monaten (min; max: 0,03; 11,6) und das mediane Überlebens-Follow-up bei 15,0 Monaten (min; max: 0,2; 29,8) bzw. 14,1 Monaten (min; max: 0,0; 30,5). Ein finaler Datenschnitt ist für das Studienende geplant, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat. Auf Basis des finalen Datenschnitts sollte die Hauptauswertung für das Gesamtüberleben erfolgen. Daher wird die Beobachtungszeit bis zum primären Datenschnitt für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als zu kurz eingeschätzt. Auch bei den PRO zur Erhebung von Morbidität und Lebensqualität wird angenommen, dass der der Nutzenbewertung zugrundeliegende primäre Datenschnitt zu früh für eine aussagekräftige Bewertung von Morbidität und Lebensqualität ist, da noch nicht alle Personen die Behandlung abgeschlossen haben und die Nachbeobachtung nach Behandlungsende noch nicht ausreichend fortgeschritten ist.

Die Definition und der Zeitpunkt der EOT-Erhebung wurde während der Studie verändert. Erst mit Protokoll-Amendment 6 wurde eine Abschlussvisite zum Behandlungsende eingeführt und die Erhebung 90 Tage nach der letzten Dosis in Sicherheits-Follow-up umbenannt. Somit erfolgte die EOT-Erhebung für einen Teil der Patientinnen und Patienten direkt zum Behandlungsende und für einen anderen Teil 90 Tage später. Es ist unklar, wie hoch der Anteil an Personen zu den verschiedenen Zeitpunkten war und inwieweit die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte Einfluss auf die Ergebnisse zu EOT haben. Da während der gesamten Studie eine Erhebung 90 Tage nach Behandlungsende stattfinden sollte, hat die Protokolländerung keinen Einfluss auf die Erhebung der Sicherheitsendpunkte. Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs bei FL und der damit einhergehenden relativ stabilen Erkrankung wird angenommen, dass der Einfluss der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte auf die Ergebnisse der PRO gering ist.

### **4.4 Mortalität**

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts bei beiden Teilpopulationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tafasitamab und Placebo vor. Es wird ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Die Auswertung des primären Datenschnitts war jedoch nur als Interimsanalyse geplant. Die finale Auswertung zum Gesamtüberleben sollte mit dem finalen Datenschnitt erfolgen, wenn die letzte Person das Überlebens-Follow-up abgeschlossen hat. Laut Studienbericht waren die Daten zum primären Datenschnitt für die Analyse des Gesamtüberlebens noch nicht ausreichend reif. Dies spiegelt sich auch in der niedrigen Ereigniszahl wider. Vor diesem Hintergrund wird die Beobachtungszeit bis zum primären Datenschnitt für das vorliegende Anwendungsgebiet als zu kurz eingeschätzt, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Die Aussagesicherheit ist eingeschränkt. Zusätzliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit ergeben sich aus den Unsicherheiten hinsichtlich des adäquaten Einsatzes von Folgetherapien. In beiden Armen spiegeln die Folgetherapien den aktuellen Versorgungsstandard nur teilweise wider.

## 4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU im Dossier Daten zu den Endpunkten „Progressionsfreies Überleben“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ vor. Außerdem stellte er Ergebnisse der Gesamtpopulation zu den Endpunkten „EQ-5D-VAS“ und „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“ aufgrund geringer Rücklaufquoten ergänzend dar.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie“ wurden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht-patientenrelevant eingeschätzt. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ sind im Anhang dargestellt. Die Endpunkte „EQ-5D-VAS“ und „EORTC QLQ-C30: Symptomskalen“ werden als patientenrelevant und valide eingestuft, allerdings liegen keine Ergebnisse für die Teilpopulationen vor (siehe Kapitel 3.3). Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden, da die PRO die einzigen Endpunkte sind, für die die Ergebnisse in Modul 4 nur für die Gesamtpopulation vorliegen. Das Vorgehen wird vom pU mit Verweis auf das IQWiG-Methodenpapier und einem zu hohen Anteil fehlender Werte bei Rücklaufquoten von < 70 % begründet. Bei der Berechnung der Rücklaufquote bleibt jedoch unberücksichtigt, dass ein relevanter Teil der Studienpopulation (18,7 % der Interventionsgruppe, 15,3 % der Placebogruppe) zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung ist, sodass diese einzelne Visiten noch nicht erreicht haben können. Diese Werte können als zufällig fehlend gewertet werden. Bezogen auf Personen, welche die Behandlung bereits abgeschlossen haben, liegt die Rücklaufquote zu EOT bei über 70 %, sodass die Ergebnisse zu EOT / Sicherheits-Follow-up für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

## 4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ stellte der pU Daten zu den patientenberichteten Instrumenten „EORTC QLQ-C30“ (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) und „FACT-Lym“ ergänzend dar. Es gelten die gleichen Argumente wie die, die zu EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS unter „Morbidität“ beschrieben wurden. Eine Einschätzung zum Effekt von Tafasitamab auf die Lebensqualität ist nicht möglich.

## 4.7 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf TEAE, die von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Symptome, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen, sowie Symptome und Anzeichen einer Progression der Tumorerkrankung wurden nicht als ein UE gewertet. Es ist unklar, ob die verschiedenen Zentren diese gleich bewertet haben.

Das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung durch informative Zensierung führen.

Es liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte vor. Auf Ebene der Gesamtpopulation wurden die Personen der Interventionsgruppe etwas länger behandelt als die der Kontrollgruppe (10,6 vs. 9,9 Monate).

Auf aggregierter Ebene zeigte sich für beide Teilpopulationen im Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4), SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tafasitamab und der Kontrolle.

Auf SOC- und PT-Ebene sollten UE dargestellt werden, die eine Inzidenz  $\geq 10\%$  (UE) bzw.  $\geq 5\%$  (schwere UE, SUE) aufwiesen oder die bei  $\geq 10$  Personen und bei  $\geq 1\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. Für die beiden Teilpopulationen lagen nur Auswertungen mit dem Kriterium Inzidenz  $\geq 10\%$  bzw.  $\geq 5\%$  vor. In allen Teilgruppen entspricht eine Inzidenz von  $5\%$  jedoch mehr als 10 Personen, sodass das 2. Kriterium ( $\geq 10$  Personen und  $\geq 1\%$  der Personen) bei schweren UE und SUE erfüllt ist. Allerdings fehlen die Daten zu UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Personen aber unter  $10\%$  auftraten.

Für Personen mit 1 Vortherapie zeigten sich auf SOC- und PT-Ebene bei UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tafasitamab bei „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC) sowie „Infektion der Atemwege“ (PT) und „Hypokaliämie“ (PT). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tafasitamab zeigten sich bei „Schmerzen in den Extremitäten“ (PT). Bei den schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4) mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10$  Personen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tafasitamab bei „COVID-19-Pneumonie“ (PT) und „Pneumonie“ (PT). Bei SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10$  Personen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tafasitamab bei „COVID-19-Pneumonie“ (PT).

Für Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien zeigten sich auf SOC- und PT-Ebene für UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tafasitamab bei „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC) sowie „Rückenschmerzen“ (PT) und „Pruritus“ (PT). Für schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4) mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10$  Personen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tafasitamab bei „Febriler Neutropenie“ (PT). Bei SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  oder  $\geq 10$  Personen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tafasitamab bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC).

Gemäß „European Public Assessment Report“ (EPAR) hat Tafasitamab ein günstiges Sicherheitsprofil. Es entsprach im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tafasitamab bei r/r DLBCL. Sicherheit und Verträglichkeit waren bei der Zugabe von Tafasitamab zu Lenalidomid und Rituximab vergleichbar, wobei eine Zunahme schwerer Neutropenien und schwerer Infektionen wie COVID-19 und Pneumonie beobachtet wurde, die höchstwahrscheinlich auf die zusätzliche immunsuppressive Wirkung von Tafasitamab zurückzuführen ist. Darüber hinaus gab es keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil, das bei DLBCL beobachtet wurde.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tafasitamab (MINJUVI®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1–3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie. Die Nutzenbewertung von Tafasitamab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie inMIND, eine multi-zentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3a. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, zum Zeitpunkt des Datenschnitts (23.02.2024) befanden sich 18,7 % der Interventionsgruppe und 15,3 % der Kontrollgruppe noch in Behandlung. In Modul 4 unterteilte der pU die Studienpopulation in Personen mit 1 Vortherapie und Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien. Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer für „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ liegen nur für die Gesamtpopulation vor.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Tafasitamab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

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

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie inMIND

Studie inMIND Darstellung der Ergebnisse	Tafasitamab			Placebo			Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
<b>Mortalität</b>								
<b>Gesamtüberleben</b>	<i>N</i> <sup>1)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]</i>	<i>N</i> <sup>1)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert</i> <sup>2)</sup>	
1 Vortherapie	147	5 (3,4)	n. b. [26,8; n. b.]	153	7 (4,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,71 [0,22; 2,22]; 0,55	↔
≥ 2 Vortherapien	126	10 (7,9)	n. b. [27,9; n. b.]	122	16 (13,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,51 [0,22; 1,15]; 0,10	↔
<b>Sicherheit</b> <sup>3)4)</sup>								
	<i>N</i> <sup>1)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N</i> <sup>1)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)</b>								
1 Vortherapie	147		102 (69,4)	153		95 (62,1)	1,1 [0,95; 1,32]; 0,18	↔
≥ 2 Vortherapien	127		95 (74,8)	119		96 (80,7)	0,9 [0,82; 1,08]; 0,38	↔
<b>SUE</b>								
1 Vortherapie	147		47 (32,0)	153		41 (26,8)	1,2 [0,82; 1,65]; 0,40	↔
≥ 2 Vortherapien	127		55 (43,3)	119		48 (40,3)	1,1 [0,81; 1,47]; 0,57	↔
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>								
1 Vortherapie	147		23 (15,6)	153		14 (9,2)	1,7 [0,90; 3,71]; 0,09	↔
≥ 2 Vortherapien	127		22 (17,3)	119		20 (16,8)	1,1 [0,62; 1,85]; 0,81	↔

<sup>1)</sup> Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

<sup>2)</sup> Schätzung des HR anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells. Berechnung des p-Werts mit stratifiziertem Log-Rank-Test.

<sup>3)</sup> Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>4)</sup> Ereignisse, die mit der Grunderkrankung oder einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, sollten nicht als UE gewertet werden. Da keine Auflistung typischer Symptome der Grunderkrankung oder Progression vorliegt, ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **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):3059-3068. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
2. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Follikuläres Lymphom; onkopedia Leitlinie [online]. Berlin (GER): DGHO; 2025. [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Minjuvi (tafasitamab): European public assessment report, variation EMA/VR/0000255975 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2025. [Zugriff: 28.01.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/minjuvi-vr-0000255975-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/minjuvi-vr-0000255975-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. **Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al.** Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2025;36(11):1263-1284. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.
5. **Eyre TA, Martins Branco D, Jerkeman M.** ESMO Lymphomas Living Guideline v1.1; follicular lymphoma [online]. Lugano (SUI): European Society For Medical Oncology (ESMO); 2026. [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/follicular-lymphoma-fl>.
6. **Incyte.** 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 03.12.2024.
7. **Incyte.** 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; Teilpopulationsanalysen [unveröffentlicht]. 03.12.2024.
8. **Incyte Biosciences.** Minjuvi 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. **Incyte Biosciences Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Tafasitamab (Minjuvi), Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 14.11.2025.

## Anhang

### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

Studie inMIND Progressionsfreies Überleben	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
Mediane Nachbeobachtungsdauer für PFS, Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11,1 (0; 28,5)	8,4 (0; 28,2)
<b>Bestimmung der Progression durch das Prüfpersonal</b>						
Personen mit Ereignis, n (%)	35 (23,8)	64 (41,8)	40 (31,7)	67 (54,9)	75 (27,5)	131 (47,6)
Krankheitsprogression	33 (22,4)	62 (40,5)	34 (27,0)	62 (50,8)	67 (24,5)	124 (45,1)
Tod	2 (1,4)	2 (1,3)	6 (4,8)	5 (4,1)	8 (2,9)	7 (2,5)
Zensurierungen, n (%) <sup>1)</sup>	112 (76,2)	89 (58,2)	86 (68,3)	55 (45,1)	198 (72,5)	144 (52,4)
Keine Beurteilung nach Studienbeginn	2 (1,4)	3 (2,0)	4 (3,2)	3 (2,5)	6 (2,2)	6 (2,2)
Lebend zum Zeitpunkt des Datenschnitts	98 (66,7)	75 (49,0)	76 (60,3)	46 (37,7)	174 (63,7)	121 (44,0)
Studienabbruch	3 (2,0)	1 (0,7)	2 (1,6)	2 (1,6)	5 (1,8)	3 (1,1)
Beginn einer neuen Behandlung	9 (6,1)	9 (5,9)	4 (3,2)	4 (3,3)	13 (4,8)	13 (4,7)
Tod o. Krankheitsprogression nach ≥ 2 verpassten Terminen	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)
Medianes PFS, Monate [95%-KI] <sup>2)</sup>	24,0 [19,2; n. b.]	15,4 [12,0; 25,8]	22,4 [15,0; n. b.]	11,5 [8,57; 15,2]	22,4 [19,2; n. b.]	13,9 [11,5; 16,4]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,40 [0,26; 0,62]; < 0,0001		0,44 [0,29; 0,66]; < 0,0001		0,43 [0,32; 0,58]; < 0,0001	
PFS-Rate nach 6 Monaten, in % [95%-KI]	94,6 [89,1; 97,4]	84,1 [77,1; 89,2]	89,8 [82,7; 94,1]	71,0 [61,9; 78,4]	92,4 [88,3; 95,1]	78,2 [72,7; 82,7]

Studie inMIND Progressionsfreies Überleben	1 Vortherapie		≥ 2 Vortherapien		Gesamt (ergänzend)	
	Tafasitamab N = 147	Placebo N = 153	Tafasitamab N = 126	Placebo N = 122	Tafasitamab N = 273	Placebo N = 275
<b>Bestimmung der Progression durch ein unabhängiges Prüfkomitee</b>						
Personen mit Ereignis, n (%)	30 (20,4)	53 (34,6)	29 (23,0)	58 (47,5)	59 (21,6)	111 (40,4)
Krankheitsprogression	28 (19,0)	51 (33,3)	23 (18,3)	52 (42,6)	51 (18,7)	103 (37,5)
Tod	2 (1,4)	2 (1,3)	6 (4,8)	6 (4,9)	8 (2,9)	8 (2,9)
Zensierungen, n (%) <sup>1)</sup>	117 (79,6)	100 (65,4)	97 (77,0)	64 (52,5)	214 (78,4)	164 (59,6)
Keine Beurteilung nach Studienbeginn	2 (1,4)	5 (3,3)	5 (4,0)	3 (2,5)	7 (2,6)	8 (2,9)
Lebend zum Zeitpunkt des Datenschnitts	100 (68,0)	74 (48,4)	79 (62,7)	51 (41,8)	179 (65,6)	125 (45,5)
Studienabbruch	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,4)	2 (1,6)	6 (2,2)	5 (1,8)
Beginn einer neuen Behandlung	11 (7,5)	17 (11,1)	10 (7,9)	7 (5,7)	21 (7,7)	24 (8,7)
Tod o. Krankheitsprogression nach ≥ 2 verpassten Terminen	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,7)
Medianes PFS, Monate [95%-KI] <sup>2)</sup>	n. b. [19,2; n. b.]	20,7 [15,0; n. b.]	n. b. [18,3; n. b.]	14,5 [9,92; 16,6]	n. b. [19,3; n. b.]	16,00 [13,9; 21,1]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,44 [0,28; 0,70]; 0,0004		0,35 [0,22; 0,57]; < 0,0001		0,41 [0,29; 0,56]; < 0,0001	
PFS-Rate nach 6 Monaten, in % [95%-KI]	95,6 [90,5; 98,0]	86,3 [79,4; 91,0]	92,0 [85,1; 95,7]	73,2 [64,1; 80,3]	94,0 [90,2; 96,3]	80,3 [74,9; 84,7]

<sup>1)</sup> Wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression beobachtet, wurde die Person zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem eine Tumorbeurteilung (vor dem Datum des Datenschnitts) stattfand. Fand nach Studienbeginn keine gültige Tumorbeurteilung statt, wurde die Person zum Datum der Randomisierung zensiert. Brach die Person die Studie ab, wurde sie zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem eine Tumorbeurteilung (vor dem Datum des Datenschnitts) stattfand. Begann eine Person eine neue Therapie zur Behandlung des FL, wurde sie zum Datum der letzten Tumorbeurteilung vor Therapiebeginn zensiert. Trat ein Todesfall oder eine Krankheitsprogression nach 2 oder mehr verpassten oder nicht-adäquaten Beurteilungen auf, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung mit dokumentiertem Krankheitsstatus (CR, PR oder stabile Erkrankung).

<sup>2)</sup> Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 2-seitigen 95%-KI mittels Brookmeyer- und Crowley-Methode (log-log-Transformation) berechnet.

<sup>3)</sup> Das HR wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt, der p-Wert mit den stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bewertbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielle Remission.

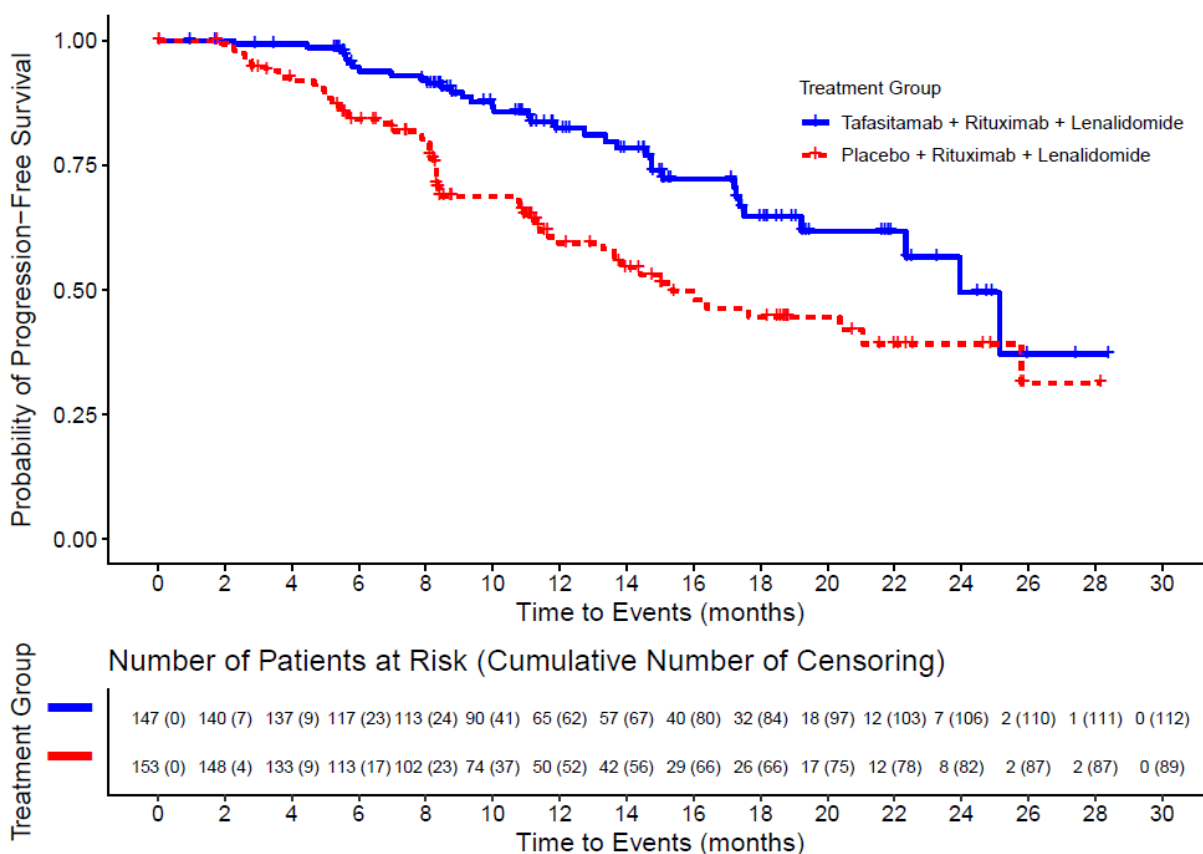


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal, Personen mit 1 Vortherapie; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

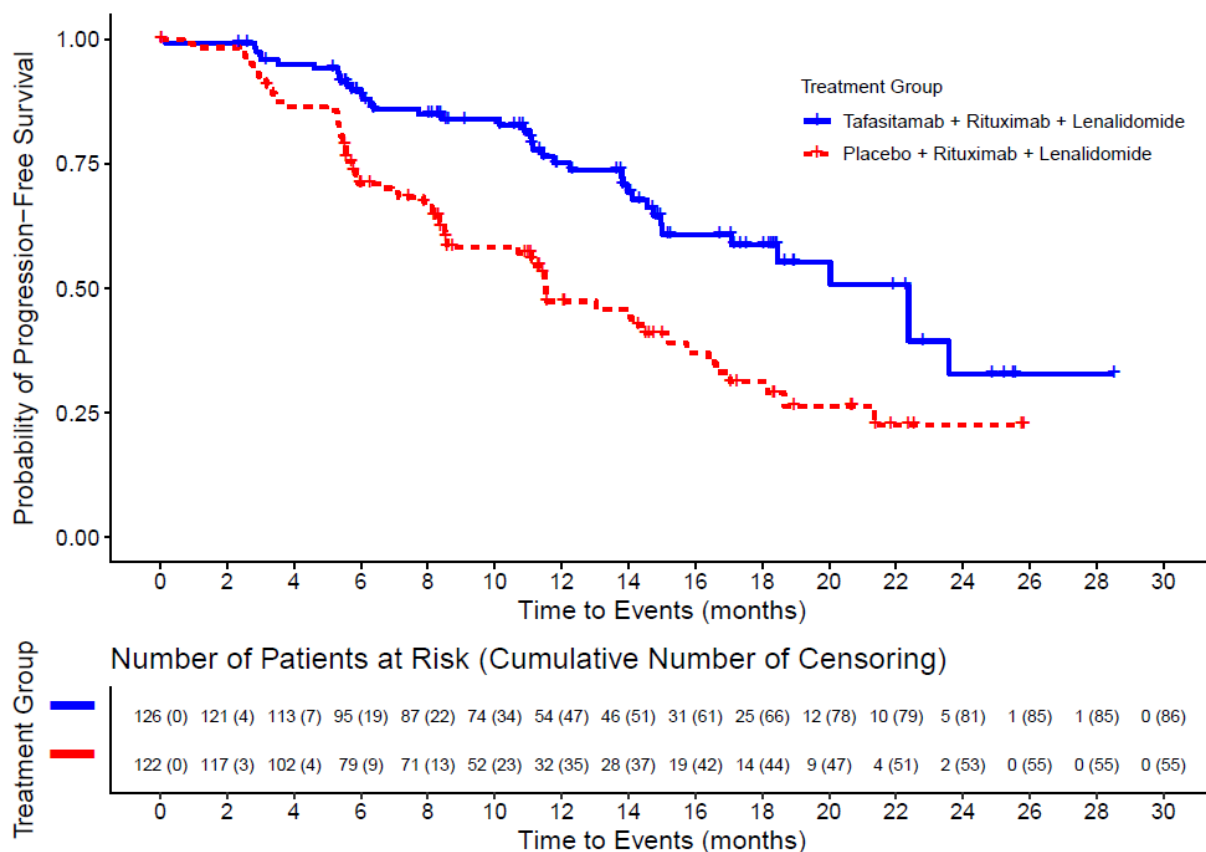


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal, Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

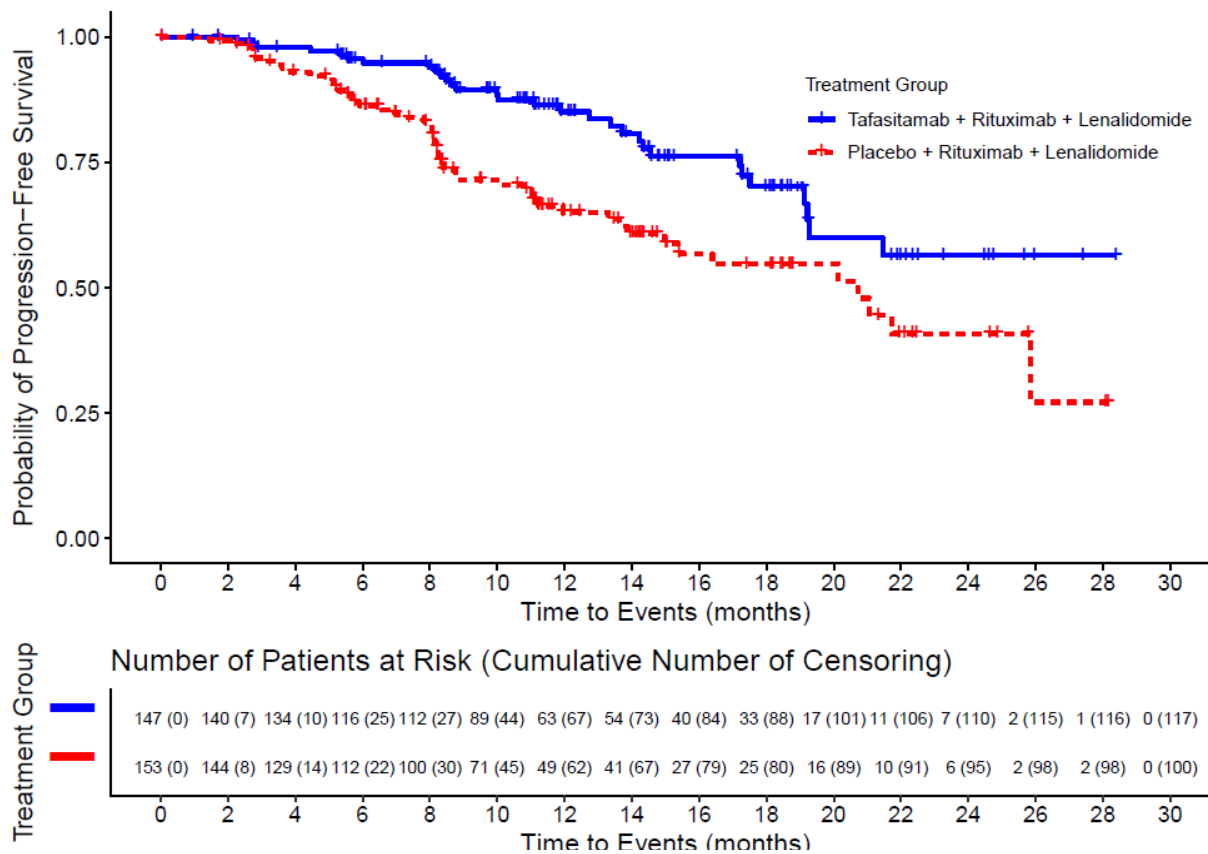


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch ein unabhängiges Prüfkomitee, Personen mit 1 Vortherapie; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

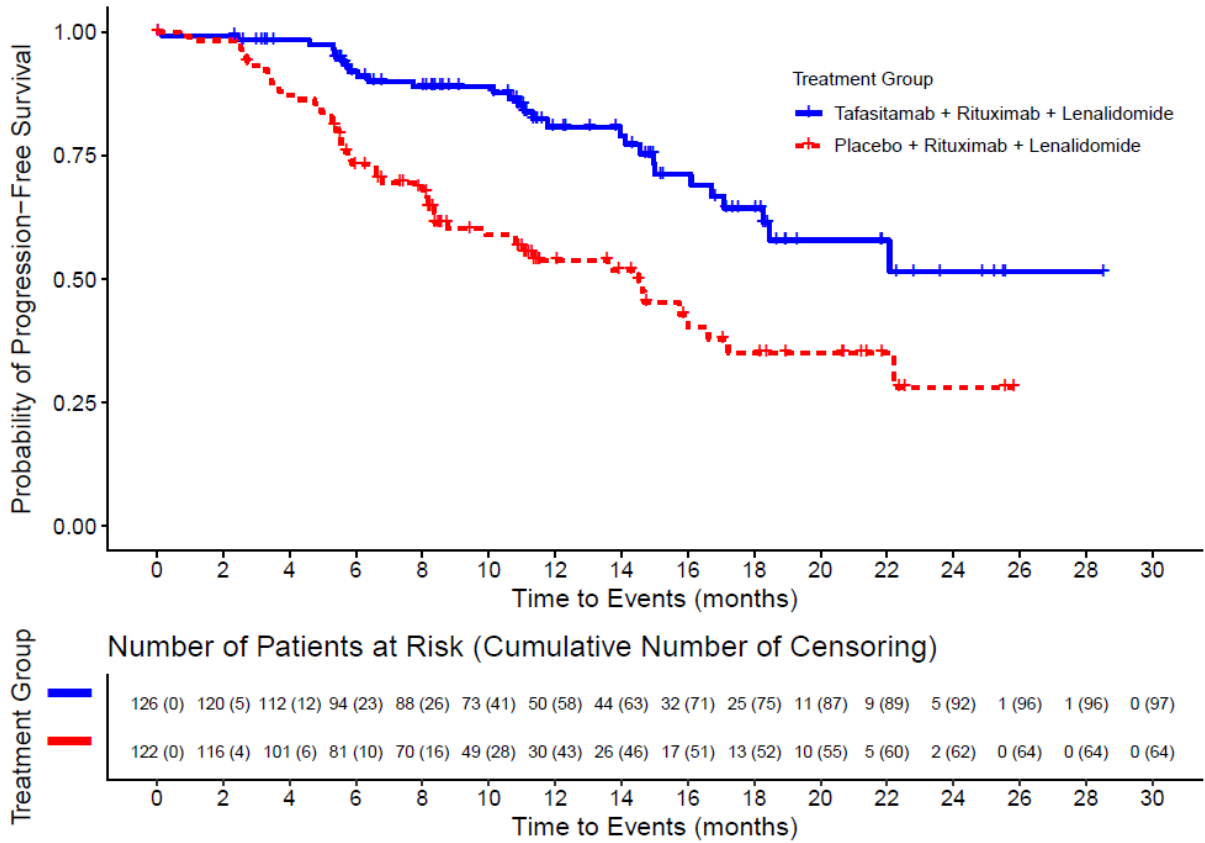


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch ein unabhängiges Prüfkomitee, Personen mit  $\geq 2$  Vortherapien; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population

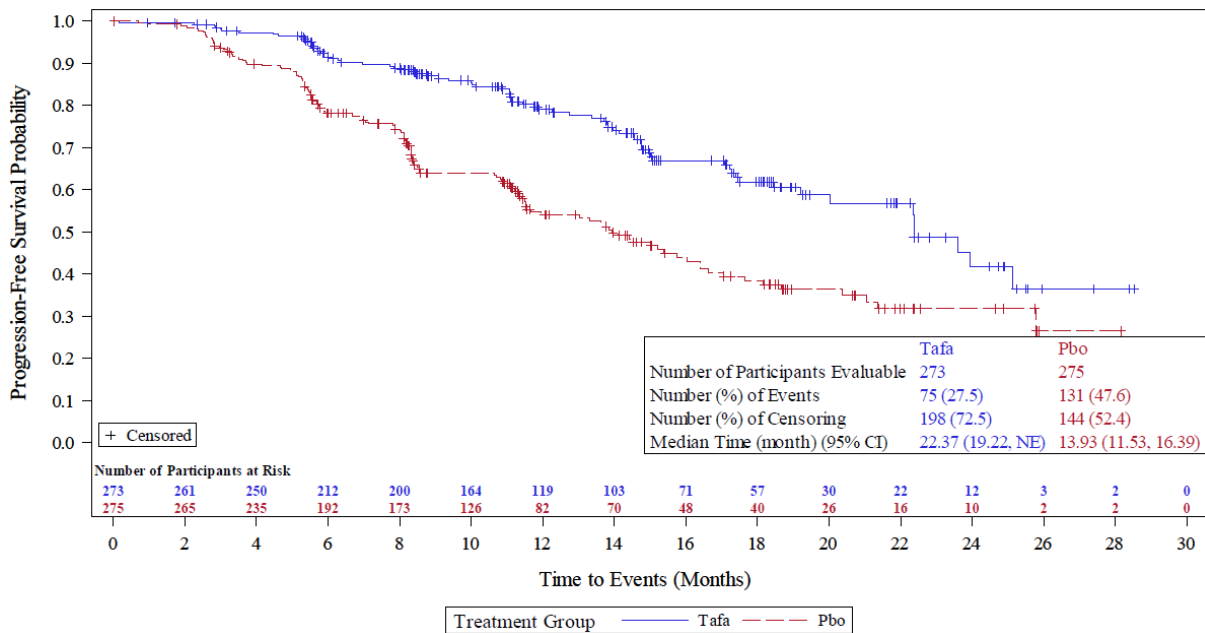


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, erhoben durch das Prüfpersonal; Studie inMIND (Datenschnitt: 23.02.2024), ITT-Population