

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Epcoritamab (Tepkinly®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 4 A**

*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	69
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	74
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	76

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	76
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	76
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	76
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	77
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	77
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	78
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	80
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	80
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	80
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	81
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	82
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	82
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	83
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	84
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	84
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	84
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	86
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	90
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	91
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	93
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	93
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	106
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	107
4.3.2.3.3.1.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	109
4.3.2.3.3.1.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen .....	112
4.3.2.3.3.1.4	Komplettes Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.3.1.5	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen .....	124
4.3.2.3.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	134
4.3.2.3.3.1.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	141
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	141
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	141
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	142

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	150
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	150
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	150
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	150
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	151
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	151
4.6	Referenzliste.....	152
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>157</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>161</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>164</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>165</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>188</b>
<b>Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>212</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen .....</b>		<b>220</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	19
Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab .....	22
Tabelle 4-4: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie GCT3013-01.....	24
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-7: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab .....	46
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	75
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	75
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	77
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	78
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	79
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	81
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	82
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	83
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	86
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-36: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	94
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen .....	97
Tabelle 4-39: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-40: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-41: Behandlungsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-42: Disposition der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-43: Folgetherapien der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen .....	103

Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	107
Tabelle 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	108
Tabelle 4-48: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen .....	110
Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS (primäre Definition) gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)	110
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-51: Ergebnisse für ORR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	113
Tabelle 4-52: Ergebnisse für DoR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	114
Tabelle 4-53: Ergebnisse für TTR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	116
Tabelle 4-54: Operationalisierung von CR – weitere Untersuchungen .....	117
Tabelle 4-55: Ergebnisse für CR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS) .....	118
Tabelle 4-56: Ergebnisse für DoCR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	118
Tabelle 4-57: Ergebnisse für TTCR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	120
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen .....	121
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS) .....	122
Tabelle 4-60: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)..	123
Tabelle 4-61: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen .....	125
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten zu FACT-Lym aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS) .....	126
Tabelle 4-63: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym (Gesamt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)..	128
Tabelle 4-64: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)..	128
Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-G aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)..	129

Tabelle 4-66: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym TOI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS) ..	130
Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen .....	134
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	135
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	136
Tabelle 4-70: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (UE nach SOC und PT [ $\geq 10$ % der Patienten mit Ereignis oder $\geq 1$ % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	137
Tabelle 4-71: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (UE nach SOC und PT [ $\geq 5$ % der Patienten mit Ereignis oder $\geq 1$ % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	139
Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit CTCAE-Grad $\geq 3$ (UE nach SOC und PT [ $\geq 5$ % der Patienten mit Ereignis oder $\geq 1$ % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	140
Tabelle 4-73: Liste der eingeschlossenen Studien .....	141
Tabelle 4-74: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie GCT3013-01.....	144
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	150
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GCT3013-01 .....	189

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie GCT3013-01 (FAS) .....	109
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bewertet nach Lugano-Kriterien durch Prüfarztbeurteilung nach primärer PFS-Definition in der Studie GCT3013-01 (FAS) .....	112
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für DoR bewertet nach Lugano-Kriterien durch Prüfarztbeurteilung in der Studie GCT3013-01 (FAS) .....	115
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR bewertet nach Lugano-Kriterien durch Prüfarztbeurteilung in der Studie GCT3013-01 (FAS) .....	119
Abbildung 9: Verlaufskurve für EQ-5D-VAS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set) .....	124
Abbildung 10: Verlaufskurve für FACT-Lym (Gesamt) (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set) .....	132
Abbildung 11: Verlaufskurve für FACT-LymS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set) .....	132
Abbildung 12: Verlaufskurve für FACT-G (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set) .....	133
Abbildung 13: Verlaufskurve für FACT-Lym TOI (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set) .....	134
Abbildung 14: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-01 (Dosis-Optimierungsphase).....	211
Abbildung 15: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-01 (Dosis-Expansionsphase) .....	211

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
(a/i)NHL	(Aggressives/Indolentes) Non-Hodgkin-Lymphom
ADA	Anti-Drug-Antibody
allo	Allogene
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
AUC	Area Under the Curve
auto	Autolog
<i>BCL/BCL</i>	B-Zell-Lymphom (Gen/Protein) (B-Cell Lymphoma)
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BTKi	Bruton's Tyrosine-Kinase-Inhibitor
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cFL	Classic FL
C <sub>max</sub>	Maximale Konzentration (Maximum Concentration)
Cochrane	Evidence-Based Medicine Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRR	Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
DDS	Dose-Determining Analysis Set
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DLT	Dosisbegrenzende Toxizität (Dose Limiting Toxicity)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DoCR	Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Extranodal
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels Fragebogen
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAS	Full Analysis Set
FDG	Fluorodeoxyglukose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCV	Hepatitis C Virus
HGBCL	Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICANS	Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICF	Einwilligungserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Review Komitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
IUD	Intrauterinpeessar
IUS	Intrauterinsystem
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KM	Kaplan-Meier
LBCL	Großzelliges B-Zell-Lymphom (Large B-Cell Lymphoma)
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
mRES	Modifiziertes Response Evaluable Set
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MYC	Myelocytomatose-Onkogen (Gen)
MZL	Marginalzonenlymphom (Marginal Zone Lymphoma)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NHS	National Health Service
NOS	Nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NYHA	New York Heart Association
ORR	Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzelle (Peripheral Blood Mononuclear Cell)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinosid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
POD24	Progression innerhalb von 2 Jahren (Progression of Disease within 2 years)
PP	Per Protokoll
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Term
r/r	Rezidivierend oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RES	Response Evaluable Set
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
S	Milz (Spleen)
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SSL	Kleines lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUD	Step-Up Dosing

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
$t_{\max}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (Time to Reach $C_{\max}$ )
TOI	Trial Outcome Index
Topo	Topoisomerase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCR	Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response)
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Therapy)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten in Deutschland
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab bewertet werden. Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [1].

##### Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Evidence-Based Medicine Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Dabei wurde für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (<https://classic.clinicaltrials.gov/>), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<https://trialsearch.who.int/>) und im European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Darüber hinaus wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) ([www.dimdi.de/dynamic/de/anzneimittel/anzneimittel-recherchieren/amis/](http://www.dimdi.de/dynamic/de/anzneimittel/anzneimittel-recherchieren/amis/)) sowie auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine Suche nach Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden, um zu prüfen, ob weitere bzw. neuere Ergebnisse zur Verfügung stehen.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation: dreistufiges Aufdosierungsschema gemäß Zulassungsstudie (Dosis-Optimierungsphase)	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie gemäß jeweiliger Fachinformation unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung</li> <li>• Lenalidomid + Rituximab (R<sup>2</sup>)</li> <li>• Rituximab-Monotherapie</li> <li>• Mosunetuzumab</li> <li>• Tisagenlecleucel</li> <li>• Axicabtagen-Ciloleucel</li> <li>• Zanubrutinib + Obinutuzumab</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der jeweiligen Fachinformation	A3	Therapie mit der ZVT gemäß G-BA-Beratung, G-BA-Beschlüssen und Leitlinien <sup>a</sup>
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt <sup>b</sup> .	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister<sup>c</sup></li> <li>Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen<sup>d</sup></li> </ul>	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Begründung für die Wahl der ZVT: Modul 3A, Abschnitt 3.1.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>d: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zuvor schon identifizierte Informationsquelle) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R<sup>2</sup>: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation: dreistufiges Aufdosierungsschema gemäß Zulassungsstudie (Dosis-Optimierungsphase)	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	-	E3	-	A3	Es werden auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	Andere Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beobachtungsstudie</li> <li>• Retrospektive Studie</li> <li>• Nicht interventionelle Studien</li> <li>• Case Reports</li> </ul>	A5	Studien, die nach RCT die beste verfügbare Evidenz bieten.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt <sup>a</sup> .	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister<sup>b</sup></li> <li>Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen<sup>c</sup></li> </ul>	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zuvor schon identifizierte Informationsquelle) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FL: Follikuläres Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>					

Anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurde in der systematischen Recherche die Phase-I/II-Studie GCT3013-01 als relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet wird somit auf Basis der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01 bewertet.

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

### *Bewertung der Aussagekraft der Nachweise*

Bei einarmigen Studien, nicht kontrolliert dargestellten und/oder nicht randomisierten Studien wurde generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

### *Synthese von Ergebnissen*

Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials [CONSORT], Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [TREND] oder Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE]) vollständig für die Darstellung solcher

Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement, so weit wie möglich, gerecht zu werden.

Es wird im Hinblick auf die identifizierte einarmige Studie davon ausgegangen, dass sie adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden kann. Entsprechend wurden gemäß Dossievorlage für diese Studie die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ORR</li> <li>○ BOR</li> <li>○ DoR</li> <li>○ TTR</li> </ul> </li> <li>• CR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRR</li> <li>○ DoCR</li> <li>○ TTCR</li> </ul> </li> <li>• EQ-5D-VAS<sup>a</sup></li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym<sup>a</sup></li> </ul>
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>○ UESI</li> <li>○ Häufige UE nach SOC und PT</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Ergänzende Darstellung, patientenberichtete Endpunkte wurden in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie erhoben.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CRR: Komplette Ansprechrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

**GCT3013-01**

Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie GCT3013-01 werden keine Effektschätzer für diese Studie berechnet.

Für die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wird jeweils die Anzahl der Ereignisse sowie die Anzahl der Zensierungen angegeben. Für Endpunkte zur Mortalität und Morbidität wird der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Der Median, das erste und dritte Quartil werden basierend auf der log-log-Transformation berechnet und zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Eine Zensierung erfolgte, wenn zum Datenschnitt kein Ereignis vorlag bzw. beobachtet wurde.

Die präspezifizierten Zensierungsregeln finden sich im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie. Eine Ausnahme stellen dabei die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)- und Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response, TTCR)-Analyse dar, da diese ausschließlich deskriptiv dargestellt wurden.

Die binären Endpunkte werden deskriptiv unter Darstellung des Anteils und des Prozentsatzes an Patienten mit Ereignis dargestellt. Für die Endpunkte der kompletten Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) sowie der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird zusätzlich noch das exakte 95 %-KI angegeben.

Die Endpunkte zur Lebensqualität werden deskriptiv mit Anteil an Patienten mit nicht fehlenden Werten, Mittelwert (MW), Standardabweichung (Standard Deviation, STD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Daneben werden für die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcome, PRO) ebenfalls die Veränderungen zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt angegeben.

#### *Für Analysen herangezogene Populationen*

Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität sowie zur Verträglichkeit erfolgt anhand aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten haben. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Full Analysis Set (FAS). Diese Definition entspricht auch gleichzeitig der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Set (SAF).

Alle Tabellen hier und in Anhang 4-G enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, bezeichnet mit N, sowie die Anzahl fehlender oder imputierter Werte. In allen Tabellen mit Responderanalysen stellt n die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zur Berechnung der Ergebnisse wird SAS [V9.4] verwendet. Sofern nicht angegeben, wird nicht vom Standardvorgehen abgewichen.

#### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie GCT3013-01, welche die beste verfügbare Evidenz für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktären (r/r) FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien darstellt. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epcoritamab wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Nachfolgende Tabelle 4-4 fasst die Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Zulassungsstudie GCT3013-01 für erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien zusammen.

Tabelle 4-4: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie GCT3013-01

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> <b>GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> <b>Median [95 %-KI]<sup>b</sup>/</b> <b>Median (Q1; Q3)</b> <b>N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und</b> <b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
OS	1 (1,2) NR [NR, NR]	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
PFS	20 (23,3) NR [5,8; NR] 4,1 [2,8; NR] <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Tumoransprechen</b>		
<i>ORR</i>	74 (86,0)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>TTR<sup>c</sup> (Monate)</i>	1,4 (1,4; 1,5) <sup>c</sup>	
<i>DoR (Monate)</i>	14 (18,9) NR [NR; NR] 2,7 [1,4; NR] <sup>d</sup>	
<b>Komplettes Ansprechen</b>		
<i>CR</i>	55 (64,0)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>TTCR<sup>c</sup> (Monate)</i>	1,5 (1,4; 2,8) <sup>c</sup>	
<i>DoCR (Monate)</i>	4 (7,3) NR [NR; NR] NR [2,4; NR] <sup>d</sup>	

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> <b>GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> <b>Median [95 %-KI]<sup>b/</sup></b> <b>Median (Q1; Q3)</b> <b>N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und</b> <b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<b>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS<sup>e,f</sup></b>		
<i>EQ-5D-VAS (Punkte)</i>	6,2 (18,77)	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>e,f</sup></b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym</b>		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>	2,9 (19,51)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>FACT-LymS</i>	2,6 (11,44)	
<i>FACT-G</i>	0,3 (12,75)	
<i>FACT-Lym TOI</i>	2,6 (16,05)	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<i>UE Jeglichen Grades</i>	85 (98,8)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></i>	46 (53,5)	
<i>SUE</i>	38 (44,2)	
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>	3 (3,5)	

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> <b>GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> <b>Median [95 %-KI]<sup>b/</sup></b> <b>Median (Q1; Q3)</b> <b>N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und</b> <b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<i>CRS</i>	42 (48,8)	
<i>davon CTCAE-Grad ≥ 3</i>	0 (0,0)	
<i>ICANS</i>	0 (0,0)	
<i>CTLS</i>	0 (0,0)	

a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird.  
b: Nur für Ereigniszeitanalysen  
c: Da TTR sowie TTCR deskriptiv ausgewertet wurden, wird hier Median (Q1; Q3) der Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie dargestellt.  
d: Da der Median nicht erreicht wurde, ist hier zusätzlich das 25 %-Quartil dargestellt.  
e: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zu Zyklus 9, Tag 1, im Vergleich zu Baseline dargestellt.  
f: Dieser Endpunkt wird hier unterstützend dargestellt. Es handelt sich um Daten einer Dosierung, die nicht der Zulassung entspricht. Die Baseline-Charakteristika der N=128 hier betrachteten Patienten werden in Anhang 4-G präsentiert.

CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorsyndrom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; 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; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

### ***Mortalität***

In der Studie GCT3013-01 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse zum dargestellten Datenschnitt bei 1,2 % und das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde nicht erreicht.

### ***Morbidität***

Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) wurde in der Studie GCT3013-01 nicht erreicht.

Unter Epcoritamab zeigte sich in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von 86,0 %. 64,0 % der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 92,7 % der Patienten andauerte. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug 1,5 Monate.

In der Dosis-Expansionskohorte wurde bei Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten (ermittelt über den European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale [EQ-5D-VAS]) beobachtet. So betrug die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 gegenüber Baseline 6,2 Punkte.

### ***Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) zeigte in der Dosis-Expansionskohorte der Studie GCT3013-01 eine stetige Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab für alle in dem Fragebogen enthaltenen Scores. So zeigte sich exemplarisch für den FACT-Lym Gesamtscore zum Zyklus 9 eine mittlere Veränderung von 2,9 Punkten im Vergleich zu Baseline.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt ist in der betrachteten Studie das Sicherheitsprofil von Epcoritamab (Patienten mit unerwünschten Ereignissen [UE], UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ , schwerwiegenden UE [SUE] und Behandlungsabbruch wegen UE) konsistent mit den bekannten Risiken dieser Wirkstoffklasse.

Bei der spezifischen Verträglichkeit (UESI) zeigte sich, dass keine Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)-Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auftraten, zudem traten die CRS-Ereignisse ausschließlich innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung auf. Von den weiteren präspezifizierten UESI ICANS (immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom [Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome]) und CTLS (klinisches Tumorlysesyndrom [Clinical Tumor Lysis Syndrome]) traten jeweils keine Ereignisse auf.

Der Anteil an Patienten, bei dem UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder SUE beobachtet wurde, war – insbesondere im Vergleich zur Versorgung – niedrig. Diese ohnehin niedrigen Raten wurden überwiegend innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung gemessen und fielen in den folgenden Behandlungsphasen stark ab, weshalb bereits von einer hinreichend guten Abbildung der SUE innerhalb der Beobachtungsdauer auszugehen ist.

Zudem gab es unter Epcoritamab nur drei Therapieabbrüche aufgrund von UE. Insgesamt zeigt Epcoritamab ein sehr gutes Sicherheitsprofil ohne UESI mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und mit einer im Vergleich zur Versorgung geringen Anzahl an UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und SUE.

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Zulassungsstudie GCT3013-01 schließt Patienten ein, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erzielt werden konnte. Dieses Patientenkollektiv weist deshalb einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen auf. Bei 57,0 % der eingeschlossenen Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär), bei 44,2 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär) und 62,8 % der Patienten waren sowohl refraktär auf eine Therapie mit anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper als auch mit einem alkylierenden Agenz (doppeltrefraktär).

In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach rezidivierenden oder refraktären Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine geschätzte Überlebensrate von 98,8 % gezeigt. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 5,7 Monaten trat lediglich ein OS-Ereignis auf und das mediane OS wurde nicht erreicht. Eine möglichst lange Überlebensdauer – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit r/r FL von großer Bedeutung.

Unter Epcoritamab wurden in der vorliegenden Studie GCT3013-01 hohe Ansprechraten von 86,0 % erreicht. 64 % der Patienten in der Studie zeigten ein CR, welches bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (1,5 Monate im Median) erreicht wurde. Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab gingen in der Zulassungsstudie einher mit einer für die betrachtete Patientenpopulation niedrigen Sterberate von 1,2 %. In der aktuellen Versorgung erreichen die zugelassenen und nicht zellbasierten Therapiealternativen lediglich Ansprechraten von 69 % bis 80 % bzw. Raten des kompletten Ansprechens von 17 % bis 60 %.

Das in der Studie angewendete drei-stufige Aufdosierungsschema von Epcoritamab resultiert in einem sehr guten Sicherheitsprofil. In dieser Studie traten bei zulassungskonformer Aufdosierung ausschließlich CRS niedrigen Grades auf. Ebenfalls wurden keine ICANS oder CTLS jeglichen Grades verzeichnet. Zusammen mit einer schnellen, subkutanen Verabreichung bei der Behandlung von r/r FL-Patienten mit Epcoritamab führt dies insgesamt zu einer geringen Therapielast bei gleichzeitigem gutem Ansprechen des besonders prekären Patientenkollektivs. Somit konnten im Vergleich zu den aktuell zugelassenen Immuntherapien durch das drei-stufige Aufdosierungsschema unter Epcoritamab das klinisch relevante Auftreten von CRS Grad  $\geq 3$  gänzlich vermieden werden.

Weiterhin zeigte sich bei Patienten unter Epcoritamab-Therapie in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie eine stetige Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie, welche mit den patientenberichteten und validierten Fragebögen EQ-5D-VAS bzw. FACT-Lym ermittelt wurden.

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch zwei oder auch mehr etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine weitere neue hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe Ansprechraten und bei 64 % der Patienten ein CR erzielt, welche sehr schnell erreicht werden. Dieses hohe Ansprechen ging einher mit einer insgesamt geringen Sterberate von 1,2 % sowie einer stetigen Verbesserung des Gesundheitszustandes und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie. Es zeigt sich unter Epcoritamab anhand des drei-stufigen Aufdosierungsschemas mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine sehr gute Verträglichkeit.

Basierend auf den formalen Vorgaben des G-BA lässt sich anhand der derzeit bestverfügbaren Evidenz der Zusatznutzen von Epcoritamab zur Behandlung des FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie nicht abbilden. AbbVie leitet daher entsprechend den Vorgaben **keinen Zusatznutzen** für Epcoritamab ab. Dennoch bietet Epcoritamab, wie in diesem Dossier dargelegt, für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab bewertet werden. Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [1].

#### **Patientenpopulation**

Epcoritamab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien.

#### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist eine Monotherapie mit Epcoritamab. Die Behandlung mit Epcoritamab erfolgt subkutan in Zyklen von 28 Tagen. Nach einer Anfangsdosierung von 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8 und 3 mg an Tag 15 des 1. Zyklus wird Epcoritamab nach folgendem Schema in einer Dosis von jeweils 48 mg subkutan injiziert [1]:

- Zyklus 1: Je 1 Gabe an Tag 1 (0,16 mg), 8 (0,8 mg), 15 (3 mg) und 22 (48 mg)
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe an den Tagen 1, 8, 15 und 22

- Zyklus 4 – 9: Je 1 Gabe an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 10: 1 Gabe an Tag 1

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

### Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das hier vorliegende Anwendungsgebiet wurde im Beratungsgespräch am 07. Februar 2024 (Beratungsanforderung: 2023-B-342) durch den G-BA festgelegt:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab (R<sup>2</sup>),
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes [2].

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten ZVT sieht die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden AbbVie genannt) Axicabtagen-Ciloleucel für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab der vierten Therapielinie als geeignete ZVT an. Axicabtagen-Ciloleucel wurde am 21. Juni 2022 für erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen und bereits im April 2023 in die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) mit dem Hinweis auf die hohe Wirksamkeit der Therapie aufgenommen [3]. Durch die Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel und die Therapieempfehlung durch die DGHO sieht AbbVie die Etablierung von Axicabtagen-Ciloleucel im deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Axicabtagen-Ciloleucel kommt somit aufgrund seines Zulassungsstatus ab der vierten Therapielinie als zusätzliche ZVT in Betracht.

Ebenso erachtet AbbVie die Kombinationstherapie aus dem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Zanubrutinib und Obinutuzumab als eine geeignete ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet. Diese Kombinationstherapie erhielt am 15. November 2023 die Zulassung für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben [4]. Hinsichtlich der Patientensituation in dieser fortgeschrittenen Therapielinie wird die Kombinationstherapie aus Zanubrutinib und Obinutuzumab von AbbVie aufgrund des

im FL neuen Wirkmechanismus des BTK-Inhibitors als relevant betrachtet. Diese Therapieoption bietet einen therapeutischen Mehrwert in der Behandlung dieser heterogenen und teilweise stark vorbehandelten Patientengruppe und stellt daher eine weitere Option für die patientenindividuelle Therapie dar.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie (GCT3013-01).

### **Endpunkte**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.

### **Studientypen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie GCT3013-01 sowie auf weiteren Studien, die für das Anwendungsgebiet identifiziert werden können. Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird hierzu nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Sollten bei der Suche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden, wird auch nach anderen Studientypen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche nach vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Berücksichtigung der ausgewählten ZVT durchgeführt. Da keine geeignete RCT identifiziert wurde (Abschnitt 4.3.1.1.5), wurde eine systematische Suche nach anderen Studientypen durchgeführt. Die Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT findet sich in Tabelle 4-5 und für die Suche nach interventionellen Studien in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation: dreistufiges Aufdosierungsschema gemäß Zulassungsstudie (Dosis-Optimierungsphase)	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichs- therapie	Patientenindividuelle Therapie gemäß jeweiliger Fachinformation unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung</li> <li>• Lenalidomid + Rituximab (R<sup>2</sup>)</li> <li>• Rituximab- Monotherapie</li> <li>• Mosunetuzumab</li> <li>• Tisagenlecleucel</li> <li>• Axicabtagen- Ciloleucel</li> <li>• Zanubrutinib + Obinutuzumab</li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der jeweiligen Fachinformation	A3	Therapie mit der ZVT gemäß G-BA- Beratung, G-BA- Beschlüssen und Leitlinien <sup>a</sup>
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnis- sicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt <sup>b</sup> .	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister<sup>c</sup></li> <li>Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen<sup>d</sup></li> </ul>	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Begründung für die Wahl der ZVT: Modul 3A, Abschnitt 3.1.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>d: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zuvor schon identifizierte Informationsquelle) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R<sup>2</sup>: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation: dreistufiges Aufdosierungsschema gemäß Zulassungsstudie (Dosis-Optimierungsphase)	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	-	E3	-	A3	Es werden auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	Andere Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beobachtungsstudie</li> <li>• Retrospektive Studie</li> <li>• Nicht interventionelle Studien</li> <li>• Case Reports</li> </ul>	A5	Studien, die nach RCT die beste verfügbare Evidenz bieten.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt <sup>a</sup> .	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister<sup>b</sup></li> <li>Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen<sup>c</sup></li> </ul>	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zuvor schon identifizierte Informationsquelle) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FL: Follikuläres Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>					

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach anderen Studientypen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<https://trialsearch.who.int/>) sowie im EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgelistet.

Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die bereits als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach anderen Studientypen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

---

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Webseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Webseite des G-BA nach RCT werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt. Die Ergebnisse der Suche auf der Webseite des G-BA nach anderen Studientypen werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

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

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

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Webseite des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

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

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevante Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus klinischen

Studienberichten, Studienprotokollen und SAP (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der Studie.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Bei einarmigen Studien, nicht kontrolliert dargestellten und/oder nicht randomisierten Studien wurde generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial wurden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

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

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

---

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

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

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

Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um RCT noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder STROBE) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement so weit wie möglich gerecht zu werden.

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für randomisierte Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) bzw. für nicht randomisierte Studien die Items 1 bis 13 (TREND) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier basiert auf der nicht kontrollierten Zulassungsstudie GCT3013-01. Die Studienergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

#### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (stetig, ordinal)

- Geschlecht (kategorial)
- Abstammung (kategorial)
- Gewicht (kategorial)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (kategorial)
- Nierenfunktion zu Baseline (ordinal)
- Leberfunktion zu Baseline nach National Cancer Institute (NCI)-Kriterien (ordinal)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Histologischer Krankheitsgrad (kategorial)
- Jahre seit der Erstdiagnose (stetig)
- Ann Arbor-Stadium zu Baseline (kategorial)
- Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) zu Baseline (kategorial)
- Bulky Disease nach unabhängigem Review Komitee (Independent Review Committee, IRC) (ordinal)
- Progression of Disease within 2 years (POD24)-Status (kategorial)
- B-Symptome (kategorial)
- Doppelt refraktär-Status (kategorial)

Ferner werden folgende behandlungsspezifische Charakteristika dargestellt:

- Behandlung mit vorheriger Antilymphomtherapie (kategorial)
- Behandlung mit vorheriger systemischer Therapie (kategorial)
- Anzahl vorheriger Antilymphomtherapien (stetig, ordinal)
- Primär refraktär (kategorial)
- Refraktär oder Rezidiv nach der letzten systemischen antineoplastischen Therapie (kategorial)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ORR</li> <li>○ BOR</li> <li>○ DoR</li> <li>○ TTR</li> </ul> </li> <li>• CR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRR</li> <li>○ DoCR</li> <li>○ TTCR</li> </ul> </li> <li>• EQ-5D-VAS<sup>a</sup></li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym<sup>a</sup></li> </ul>
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>○ UESI</li> <li>○ Häufige UE nach SOC und PT</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Ergänzende Darstellung, patientenberichtete Endpunkte wurden in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie erhoben.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CRR: Komplette Ansprechrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

## Mortalität

### Gesamtüberleben

OS wird in der Studie GCT3013-01 als sekundärer Endpunkt untersucht, definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod jeglicher Ursache.

### Patientenrelevanz

Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – als harter und patientenrelevanter Endpunkt [5].

### *Validität*

Die Validität des Endpunkts OS ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

## **Morbidität/Gesundheitszustand**

### ***Progressionsfreies Überleben***

PFS wird als sekundärer Endpunkt der Studie GCT3013-01 definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tag einer progressiven Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Als Tag der PD wird der früheste dokumentierte Tag eines Progresses verstanden, auf den nachfolgend kein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder komplettes Ansprechen (CR) gemessen wird. Das PFS wird dabei durch einen Prüfarzt anhand der Lugano-Kriterien bestimmt.

### *Patientenrelevanz*

Das FL wird meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und gilt dann als nicht heilbare Erkrankung. Das Erreichen einer langfristigen Remission stellt für Patienten mit r/r FL daher ein übergeordnetes Therapieziel dar [6]. Ein Großteil der r/r FL-Patienten erlebt besonders in den späten Behandlungslinien trotz Therapie innerhalb kurzer Zeit wiederholt ein Krankheitsrezidiv, welches in den meisten Fällen mit einer weiteren Therapie verbunden ist [6, 7]. Rezidive gelten als patientenrelevante Ereignisse. In seinem Bericht *Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen* ordnet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) das PFS als patientenrelevanten Endpunkt ein, sofern es den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeutet [8]. Auch für vorbehandelte Patienten mit FL stellt die Diagnose eines erneuten Auftretens bzw. eines Progresses der Krankheit ein einschneidendes und psychisch belastendes Ereignis in ihrem Krankheitsverlauf dar. Es wurde gezeigt, dass FL-Patienten, die ein Rezidiv erleiden, die niedrigste gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf physisches, emotionales, funktionales sowie soziales Wohlbefinden aufweisen verglichen mit Patienten in anderen Krankheitsstadien (neudiagnostiziert, in partieller oder kompletter Remission oder krankheitsfrei) [9]. Das Auftreten eines Rezidivs hat also direkte und schwere Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Ein solcher Befund löst in Patienten mit onkologischen Erkrankungen im Allgemeinen die größten Ängste im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung aus [10]. Der Krankheitsprogress erfordert eine weitere Therapie, die für den Patienten in der Regel mit weiteren Nebenwirkungen und einem Verlust der Lebensqualität einhergeht.

Für Patienten mit r/r FL ist die Feststellung eines Krankheitsprogresses besonders schwerwiegend, da die Ansprechdauern, die Remissionsdauern sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig abnimmt [7, 11].

Somit befinden sich Patienten mit r/r FL in einer Therapiesituation, in der gemäß Empfehlungen der EMA das PFS als klinisch relevant zu betrachten ist, da im Falle eines Progresses mit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität zu rechnen ist [12].

Es ergibt sich somit für eine Verlängerung des PFS ein patientenrelevanter Nutzen für Patienten mit FL hinsichtlich ihrer Morbidität.

### *Validität*

Im Rahmen klinischer Studien wird mittels des PFS der direkte Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden erfasst und durch einen Prüfarzt basierend auf den international anerkannten Lugano-Kriterien [13] bewertet. Entsprechend ist das PFS ein von Zulassungsbehörden und klinischen Fachgesellschaften als valide anerkannter Endpunkt in onkologischen Indikationen [12, 14, 15].

### ***Tumoransprechen***

Der Endpunkt Tumoransprechen, aufgeteilt in Gesamtansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) und TTR, ermöglicht Aussagen zum Ansprechen auf die Therapie. Das Gesamtansprechen umfasst Patienten, die entweder ein CR oder ein PR als bestes Ansprechen erreichen, jeweils bewertet durch das IRC anhand der Lugano-Kriterien. Bestes Ansprechen wird folglich dargestellt als Anteil an Patienten aufgeteilt in die möglichen Einzelkategorien CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), PD und nicht evaluierbar. DoR sowie TTR werden für Patienten mit Gesamtansprechen (CR oder PR) erhoben. DoR wird definiert als Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Tag einer PD oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. TTR wird als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besser) definiert.

Der Endpunkt CR wird aufgeteilt in CRR, Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response, DoCR) und TTCR. Die CR-Rate ist prädefiniertes sekundärer Endpunkt der Studie GCT3013-01 und wird durch das IRC anhand der Lugano-Kriterien erhoben. Zudem wird die DoCR für Patienten mit CR erhoben. DoCR wird definiert als Zeit vom ersten dokumentierten CR bis zum Tag eines Krankheitsprogresses oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. TTCR wird als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum ersten dokumentierten CR definiert.

### *Patientenrelevanz*

Ein übergeordnetes Therapieziel für Patienten mit r/r FL stellt das Erreichen einer langfristigen Remission dar [6]. Das Tumoransprechen als Maß für die Remission steht im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Das fortgeschrittene FL gilt weiterhin als nicht heilbare Erkrankung. Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Krankheit kann bei einem Teil der Patienten eine langfristige Krankheitsstabilisierung beobachtet werden, es treten jedoch bei vielen Patienten trotz Therapie besonders in den späten Therapielinien innerhalb kurzer Zeit wiederholt Rezidive auf [7]. Für die Patienten ist ein Rezidiv in der Regel mit einer weiteren Therapie verbunden. Somit ist insbesondere das Erreichen eines CR, das einer Abwesenheit metabolischer und radiologischer Krankheitsanzeichen entspricht [13], für Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung. Für Erstlinien FL-Patienten mit schlechter Prognose wurde eine starke Korrelation von CR und PFS festgestellt. Ein komplettes Ansprechen zu Monat 30 kann als prädiktiver Faktor für das PFS gewertet werden [16]. Generell ist bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen eine Korrelation zwischen einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und dem Erreichen eines CR oder PR zu

beobachten [17]. Dabei wird durch eine negative Assoziation des symptomatischen Ansprechens mit der Dauer der Therapie, insbesondere bei Patienten mit PD, nahegelegt, dass sich die Symptomatik der Patienten mit wachsender Tumorlast verschlechtert, wenn kein Tumoransprechen erreicht wird. Die Relevanz des Tumoransprechens für Patienten mit FL begründet sich darüber hinaus darin, dass weitere Therapieentscheidungen vom Ansprechen der Patienten auf ihre aktuelle Therapie abhängen [6]. Diese Entscheidung mit all ihren Konsequenzen für die Patienten wirkt sich direkt auf die Befindlichkeit der Patienten aus, d. h., das Erreichen bzw. Nichterreichen eines PR und insbesondere eines CR ist für die Patienten aufgrund der damit verbundenen psychischen Belastung direkt wahrnehmbar (siehe Beschreibung der Patientenrelevanz des PFS).

#### *Validität*

Beim Tumoransprechen handelt es sich um einen Endpunkt, der auf klar definierten, objektiven Parametern beruht. Gemäß Empfehlungen der EMA sollen in konfirmatorischen Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sowohl die Rate als auch die Dauer des Tumoransprechens abgebildet werden [12]. In der vorliegenden Studie wurde das Ansprechen anhand der international anerkannten Lugano-Kriterien erhoben [13]. Daher ist der Endpunkt Tumoransprechen als valide einzustufen.

#### ***European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale***

Zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die EQ-5D-VAS in der Studie GCT3013-01 untersucht. Die Skalierung der EQ-5D-VAS reicht von 0 bis 100, wobei 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand beschreibt und 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand [18].

#### *Patientenrelevanz*

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes – gemessen anhand der EQ-5D-VAS – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [5]. Der EQ-5D wird indikationsunabhängig eingesetzt und die VAS gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung insbesondere der Veränderung des Gesundheitszustandes. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustandes durch die EQ-5D-VAS ist adäquat, da der Patient hierbei direkt selbst über diesen Auskunft erteilt, und wurde entsprechend im Rahmen von Nutzenbewertungen in der Indikation FL und anderen Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)-Indikationen vom G-BA [19-22] sowie vom IQWiG [23] in vergangenen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt.

#### *Validität*

Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes aus Patientensicht dar [24, 25]. Generell wird eine Veränderung um mindestens 7 – 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [18]. Auch der G-BA stuft die EQ-5D-VAS als valides Messinstrument in der Endpunktkategorie Morbidität ein [19-22].

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*

Als Erhebungsinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Patientenfragebogen FACT-Lym herangezogen, welcher als sekundärer Endpunkt der Studie GCT3013-01 prädefiniert ist. Der FACT-Lym besteht aus einem allgemeinen Teil, dem Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), und dem Lymphom-spezifischen Modul Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS). Der FACT-G setzt sich aus fünf Subskalen zusammen (physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und andere Belange) und beinhaltet insgesamt 27 Fragen, die jeweils anhand einer fünf-stufigen Likert-Skala (gar nicht, ein wenig, ein bisschen, ziemlich, sehr viel) zu beantworten sind. Der FACT-LymS umfasst 15 weitere Lymphom-spezifische Fragen mit jeweils selbiger fünf-stufiger Likert-Skala [26]. Höhere Werten bedeuten jeweils eine bessere Lebensqualität.

### *Patientenrelevanz*

Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des FACT-Lym – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [5]. Patienten mit FL sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen. Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des FACT-Lym durch den Patienten subjektiv eingeschätzt werden. Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ [27]. Sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG wurde die Erfassung der Lebensqualität mittels FACT-Lym bei Patienten mit NHL-Erkrankungen, darunter auch im Anwendungsgebiet FL, als patientenrelevant eingestuft [21-23, 28-30].

### *Validität*

Der Fragebogen FACT-Lym ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT-Fragebogens und wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit NHL entwickelt und validiert [26]. FACT-Fragebögen sind in onkologischen bzw. hämatologischen Indikationen besonders häufig verwendete Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [31]. Auch der G-BA stuft den FACT-Lym als valides Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein [21, 22, 28-30].

## Verträglichkeit

### *Unerwünschte Ereignisse*

UE werden prädefiniert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 oder höher erhoben und nach CTCAE Version 5.0 eingestuft. Ausnahmen hiervon bilden die präspezifizierten UESI. Das CRS und das ICANS werden gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy [32] eingestuft und das CTLS wird entsprechend Cairo-Bishop eingestuft [33].

Für das vorliegende Dossier werden UE entsprechend der Dossievorlage aufgeschlüsselt nach:

- UE
- SUE
- UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Darüber hinaus werden folgende im SAP präspezifizierte UESI, jeweils nach Schweregrad (gesamt, schwer und schwerwiegend), dargestellt:

- CRS
- ICANS
- CTLS

Die Endpunkte CRS und CRS  $\geq$  Grad 2 werden als primäre Endpunkte der Dosis-Optimierungskohorte der Studie GCT3013-01 untersucht.

#### *Patientenrelevanz*

Das Auftreten therapiebedingter UE ist per Definition patientenrelevant [27, 34].

#### *Validität*

Das Sicherheitsprofil wurde nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6) erstellt und berichtet [35]. In diesem Zusammenhang wurden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA Version 24.0 oder höher) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

#### **Datenschnitte**

Für die Studie GCT3013-01 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers für die bewertungsrelevante Dosis-Optimierungsphase drei Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zum 31. Juli 2023
- Datenschnitt zum 21. September 2023
- Datenschnitt zum 08. Januar 2024

In diesem Dossier werden die Ergebnisse des Datenschnitts zum 08. Januar 2024 der Dosis-Optimierungskohorte der Studie GCT3013-01 dargestellt, der im Vergleich zum präspezifizierten Datenschnitt vom 31. Juli 2023 und zum Interimsdatenschnitt vom 21. September 2023 reifere Daten in Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit der zulassungskonformen Kohorte von Epcoritamab enthält. Dabei handelt es sich um einen bei der EMA als Analyse zur Sicherheit eingereichten Datenschnitt vom 08. Januar 2024, der zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet wird.

### **Statistische Methoden der Hauptanalysen**

Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie GCT3013-01 werden keine Effektschätzer für diese Studie berechnet.

Für die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wird jeweils die Anzahl der Ereignisse sowie die Anzahl der Zensierungen angegeben. Für Endpunkte zur Mortalität und Morbidität wird der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Der Median, das erste und dritte Quartil werden basierend auf der log-log-Transformation berechnet und zusammen mit dem 95 %- KI dargestellt. Eine Zensierung erfolgte, wenn zum Datenschnitt kein Ereignis vorlag bzw. beobachtet wurde. Die präspezifizierten Zensierungsregeln finden sich im SAP der Studie. Eine Ausnahme stellen dabei die TTR- und TTCR-Analyse dar, da diese ausschließlich deskriptiv dargestellt wurden.

Die binären Endpunkte werden deskriptiv unter Darstellung des Anteils und des Prozentsatzes an Patienten mit Ereignis dargestellt. Für die Endpunkte der CRR sowie der ORR wird zusätzlich noch das exakte 95 %-KI angegeben.

Die Endpunkte zur Lebensqualität werden ebenfalls deskriptiv mit Anteil an Patienten mit nicht fehlenden Werten, MW, STD, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Daneben werden für die Analysen der PRO ebenfalls die Veränderungen zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt angegeben.

### ***Für Analysen herangezogene Populationen***

Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität sowie zur Verträglichkeit erfolgt anhand aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten haben. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des FAS. Diese Definition entspricht auch gleichzeitig der präspezifizierten Definition des SAF.

Alle Tabellen enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse gingen, bezeichnet mit N, sowie die Anzahl fehlender oder imputierter Werte. In allen Tabellen mit Responderanalysen stellt n die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zur Berechnung der Ergebnisse wird SAS [V9.4] verwendet. Sofern nicht angegeben, wird nicht vom Standardvorgehen abgewichen.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7, 5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

---

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

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da eine einarmige Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da die in der Nutzenbewertung dargestellten Studien aufgrund ihres nicht kontrollierten Designs keinen Vergleich zulassen, werden für diese keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für das vorliegende Dossier entfällt daher eine Beschreibung der Methodik.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Da keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, sind keine Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt und es wird daher auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juli 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

*Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

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

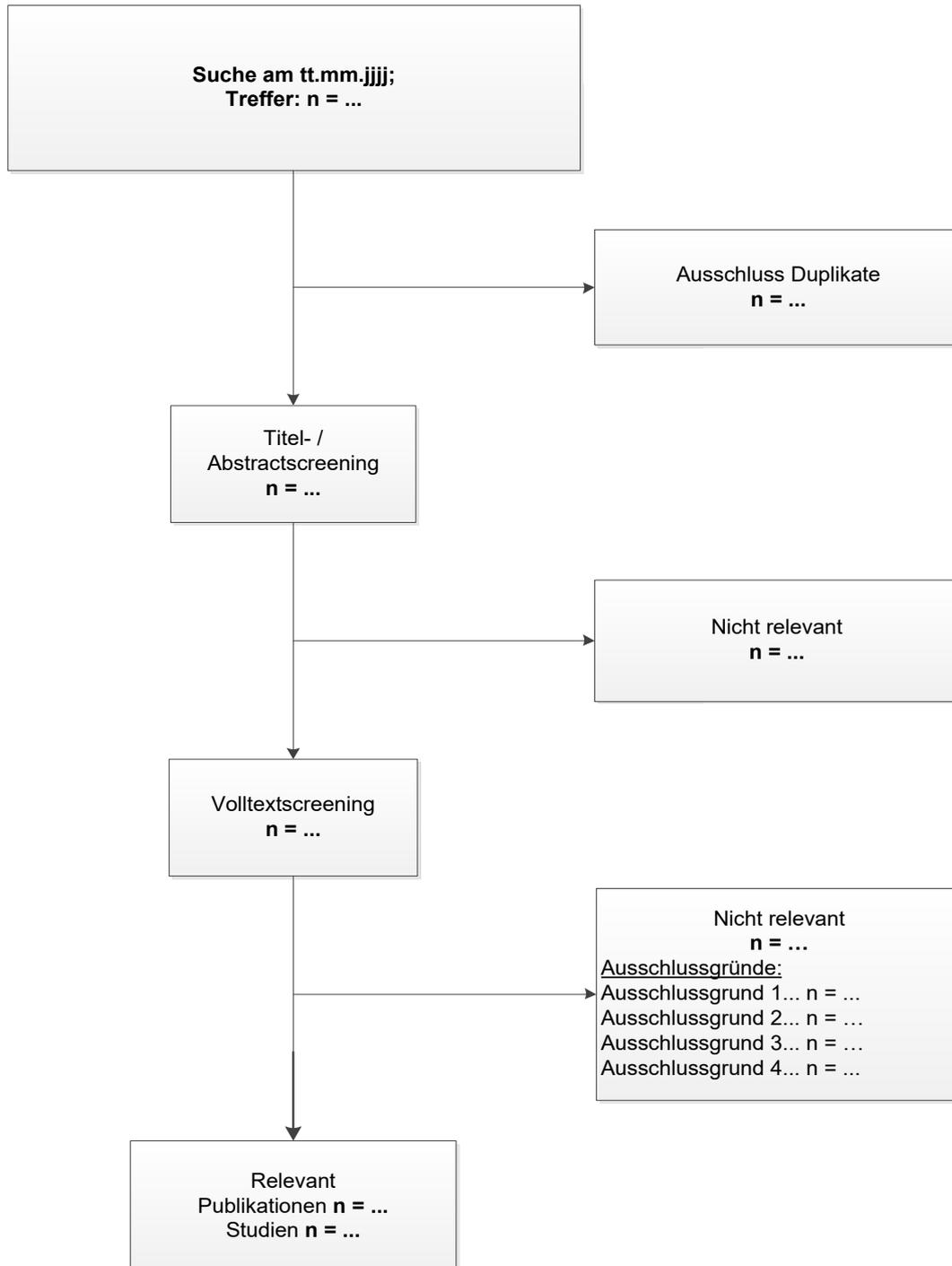


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

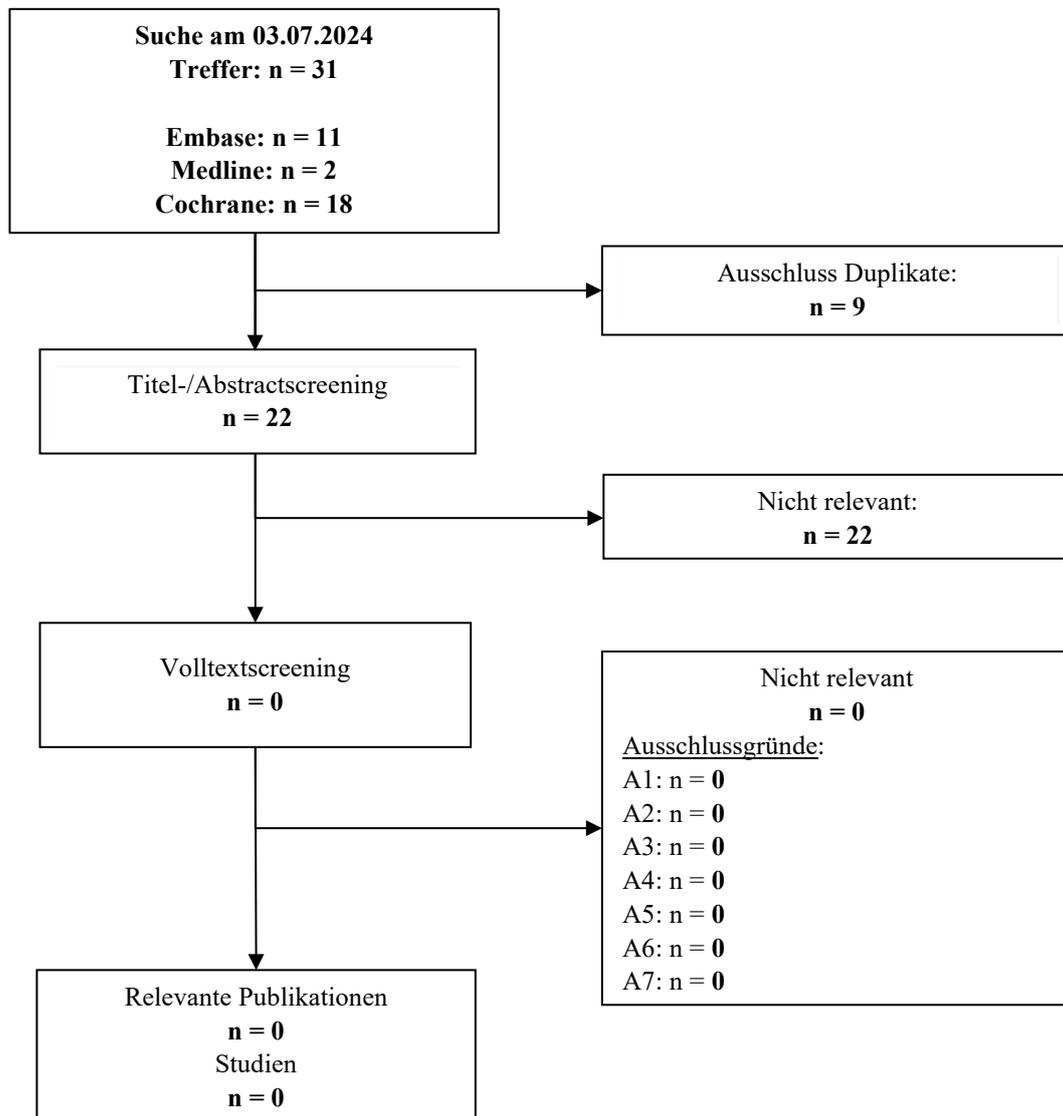


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Epcoritamab fand am 03. Juli 2024 statt und erzielte insgesamt 31 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 9) verblieben 22 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 22 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Eine Sichtung der Volltexte war daher nicht notwendig (Abbildung 2).

Es wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnte.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine Studien identifiziert				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

In der Studienregistersuche wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt, identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juli 2024.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine RCT identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Seite des G-BA durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juli 2024.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Es konnte keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT identifiziert werden.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator- a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator- a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie*

**Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

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

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

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und*

**stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

**Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
ITT: Intention-to-Treat				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

*Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearm
GCT3013-01 (NCT03625037)	ja	nein <sup>a</sup>	laufend	Maximale Studiendauer: 5 Jahre nachdem der letzte eingeschlossene Patient die erste Dosis erhalten hat. <u>Datenschnitte:</u> Dosis-Expansionsphase 31. Januar 2022 21. April 2023 16. Oktober 2023 Dosis-Optimierungsphase 31. Juli 2023 21. September 2023 08. Januar 2024	Epcoritamab
GCT3013-04 (NCT04542824)	ja	nein <sup>a</sup>	laufend	Dauer der Studie: Bis der letzte Patient aus der Studie ausscheidet. Maximale Studiendauer: 3 Jahre nachdem der letzte eingeschlossene Patient die erste Dosis erhalten hat. <u>Datenschnitte:</u> Dosis-Eskalationsphase 30. November 2021 Dosis-Expansionsphase 21. April 2023	Epcoritamab
M23-362 (NCT05451810)	nein	ja <sup>a</sup>	laufend	Dauer der Studie: Bis der letzte Patient aus der Studie ausscheidet. Maximale Studiendauer:	Epcoritamab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearm
				4 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten	
a: Epcoritamab wird von AbbVie und Genmab im Rahmen einer Forschungskoooperation gemeinsam entwickelt. NCT: National Clinical Trial					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juli 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GCT3013-04 (NCT04542824)	Die in der Studie verwendete Dosierung entspricht nicht der zulassungskonformen Dosierung.
M23-362 (NCT05451810)	Es liegen keine Ergebnisse für die zulassungskonforme Dosierung vor.
NCT: National Clinical Trial	

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

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

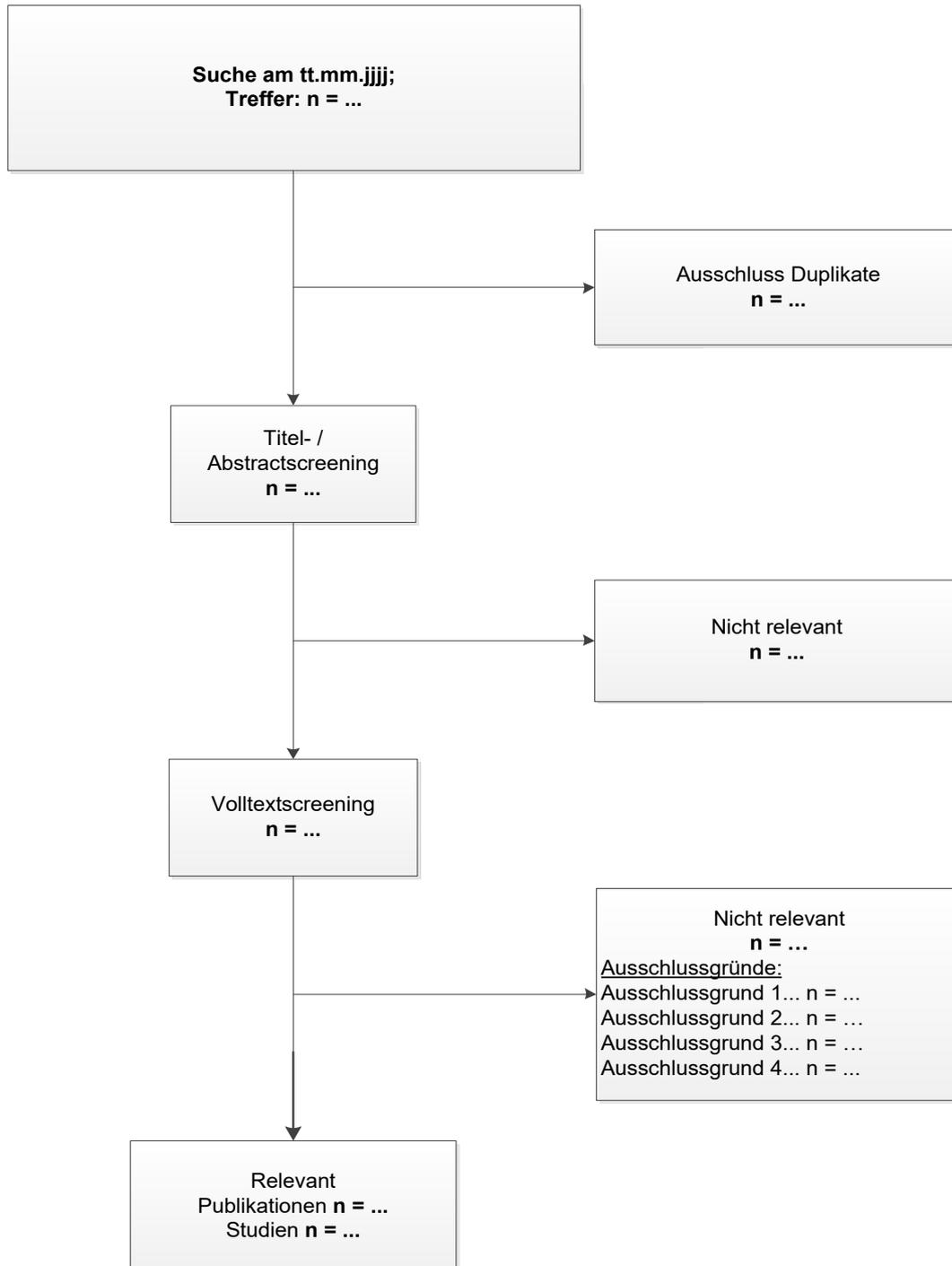


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

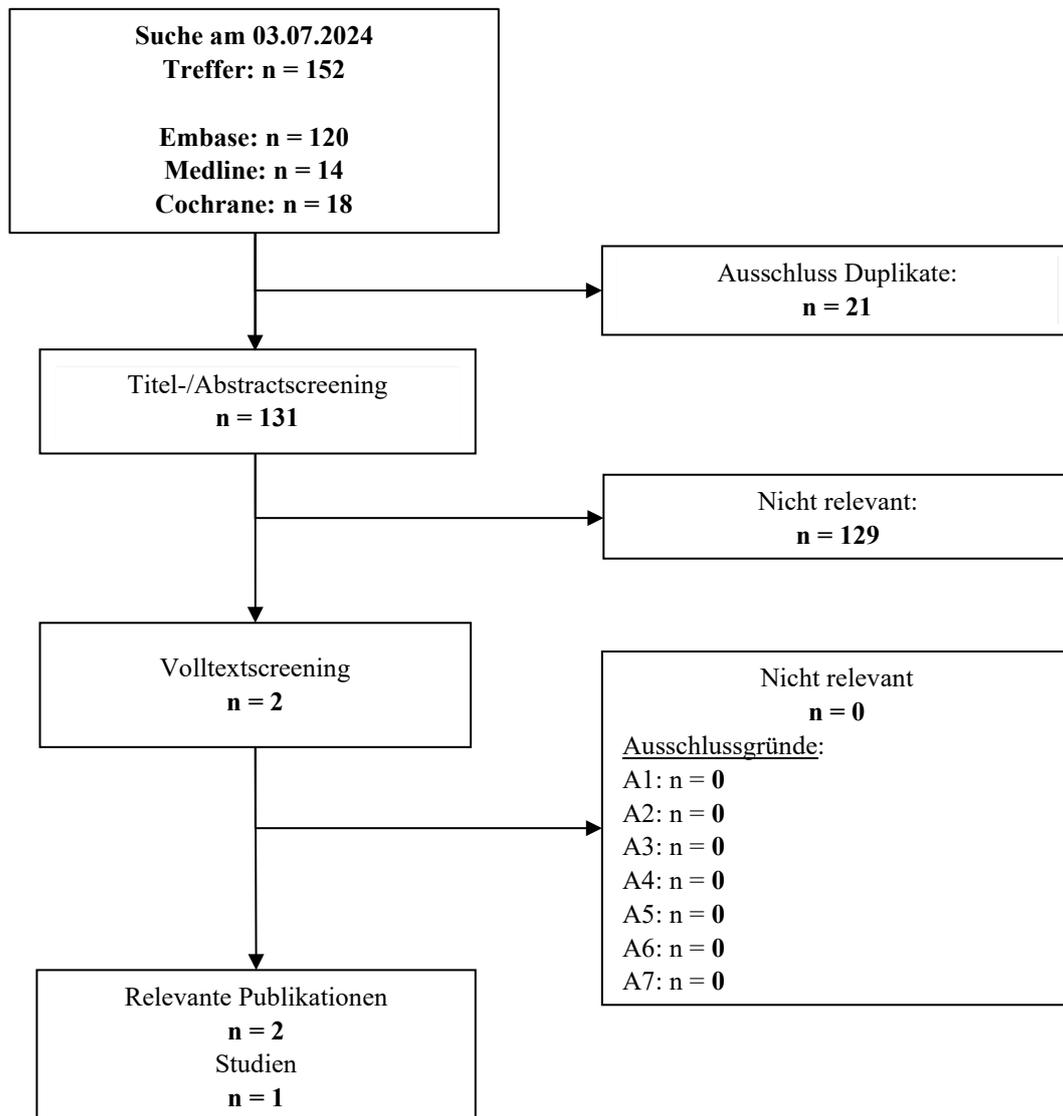


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit Epcoritamab fand am 03. Juli 2024 statt und erzielte insgesamt 152 Treffer. Nach Duplikatausschluss ( $n = 21$ ) verblieben 131 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 129 Publikationen als nicht relevant eingestuft (Abbildung 4). Zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet und als relevante Publikationen zu einer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert: die Studie GCT3013-01 [36, 37].

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GCT3013-01 (NCT03625037)	ClinicalTrials.gov (NCT03625037) EU-CTR (2017-001748-36) WHO-ICTRP (NCT03625037)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die Ergebnisse vorliegen: die Studie GCT3013-01.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juli 2024.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf die Studie GCT3013-01, die bereits anderweitig identifiziert wurde.

Es wurden keine weiteren relevanten Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen der genannten Studie gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juli 2024.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter

Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-36: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
GCT3013-01 (NCT03625037)	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja [38]	ja [39-42]	ja [36, 37]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Epcoritamab wird von AbbVie und Genmab im Rahmen einer Forschungskoooperation gemeinsam entwickelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NCT: National Clinical Trial</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

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

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GCT3013-01	<p>Phase-I/II-Studie<sup>a</sup>, nicht kontrolliert, offen, multizentrisch, international, Kohortenstudie<sup>b</sup> (aNHL, iNHL &amp; MCL)</p> <p>Indikationen der Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aNHL: r/r DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL 3B</li> <li>• iNHL: r/r FL 1-3A (=cFL), MZL, SLL</li> <li>• MCL: r/r MCL</li> </ul>	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einem r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapien (iNHL Kohorte)	<p>Behandelt mit Epcoritamab</p> <p><u>Dosis-Expansionskohorte<sup>c</sup>:</u> N = 128</p> <p><u>Dosis-Optimierungskohorte Arm A<sup>c</sup>:</u> N = 86</p>	<p><u>Dosis-Expansionsphase:</u> Bis zum Abbruch der Behandlung mit Epcoritamab<sup>d</sup></p> <p><u>Follow-up:</u> 60 Tage nach der letzten Dosis von Epcoritamab</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 31 Januar 2022 21. April 2023 16. Oktober 2023</p> <p><u>Studiendauer:</u> Maximal 5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten</p> <p><u>Dosis-Optimierungsphase:</u> Bis zum Abbruch der Behandlung mit Epcoritamab<sup>d</sup></p> <p><u>Follow-up:</u></p>	<p><u>Dosis-Expansionsphase:</u> Durchführung in 62 Studienzentren in 14 Ländern (Asien, Europa, Nordamerika und Australien) Start: 19. Juni 2020 Die Studie ist fortlaufend.</p> <p><u>Dosis-Optimierungsphase:</u> Durchführung in 41 Studienzentren in 13 Ländern (Asien, Europa und Nordamerika) Start: 17. Oktober 2022 Die Studie ist fortlaufend.</p>	<p><u>Dosis-Expansionsphase: Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR durch IRC nach Lugano-Kriterien</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• TTNT</li> <li>• MRD-Rate</li> </ul> <p><i>Bestimmt durch IRC nach Lugano &amp; LYRIC:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DoR</li> <li>• CR</li> <li>• DoCR</li> <li>• PFS</li> <li>• TTR</li> <li>• <u>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</u></li> <li>• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym</u></li> <li>• UE</li> </ul> <p><u>Dosis-Optimierungsphase: Primärer Endpunkt</u></p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				60 Tage nach der letzten Dosis von Epcoritamab <u>Datenschnitte:</u> 31. Juli 2023 21. September 2023 08. Januar 2024 <u>Studiendauer:</u> Maximal 5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit CRS vom Grad <math>\geq 2</math> und Anteil der Patienten mit einem CRS jeglichen Grades, jeweils innerhalb von 7 Tagen nach der zweiten vollen Dosis von Epcoritamab</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit CRS vom Grad <math>\geq 2</math> und Anteil der Patienten mit CRS jeglichen Grades nach Erhalt der ersten vollen Dosis von Epcoritamab</li> <li>• Anteil Patienten mit CRS vom Grad <math>\geq 2</math> und Anteil der Patienten mit CRS jeglichen Grades</li> <li>• OS</li> <li>• TTNT</li> <li>• MRD-Rate</li> </ul> <i>Bestimmt durch Prüfarzt nach Lugano:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DoR</li> <li>• ORR</li> <li>• CR</li> </ul>

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• DoCR</li> <li>• PFS</li> <li>• TTR</li> <li>• UE</li> </ul>
<p>a: Die Studie ist aufgeteilt in Dosisfindung (Phase-I), Dosis-Expansions- und Dosis-Optimierungsphase (Phase-II). Gegenstand der Nutzenbewertung ist die Dosis-Optimierungsphase, zu der die Ergebnisse dargestellt werden. Patientenberichtete Endpunkte der Expansionsphase werden ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Gegenstand der Nutzenbewertung ist die Kohorte iNHL.</p> <p>c: Im Folgenden werden nur diejenigen Kohorten dargestellt, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>d: Die Behandlung wurde aufgrund folgender Gründe abgebrochen: Progression der Erkrankung (inkludiert klinische Progression und dokumentierte radiologische Progression), UE, Tod, Rücktritt des Patienten, Entscheidung zu einer Transplantation oder andere Gründe.</p> <p>(a/i)NHL: (Aggressives/Indolentes) Non-Hodgkin-Lymphom; cFL: Classic FL, CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom; IRC: Unabhängiges Review Komitee; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; MCL: Mantelzell-Lymphom; MRD: Minimale Resterkrankung; MZL: Marginalzonenlymphom; N: Patienten in der Studie; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SLL: Kleines lymphozytisches Lymphom; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Epcoritamab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GCT3013-01	<p>Fortlaufende Zyklen à 28 Tage. Die Gabe erfolgte subkutan mit einem Volumen von 1 ml während der Aufdosierung und 0,8 ml bei voller Dosis.</p> <p><u>Aufdosierungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklus 1, Tag 1: 0,16 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 1, Tag 8: 0,8 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 1, Tag 15:</li> </ul> <p><u>Dosis-Optimierungsphase</u> 3 mg/Tag</p> <p><u>Dosis-Expansionsphase</u> 48 mg/Tag</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklus 1, Tag 15: 48 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 1, Tag 22: 48 mg/Tag</li> </ul> <p>Im Anschluss war die Dosierung wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklus 2 bis 3, Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg/Tag</li> <li>• Zyklus 4 bis 9, Tag 1 und 15: 48 mg/Tag</li> <li>• Ab Zyklus 10, Tag 1: 48 mg/Tag</li> </ul>	<p><u>Prämedikation:</u> Alle Patienten erhielten 30 bis 120 Minuten vor den ersten vier Dosen Epcoritamab (Zyklus 1) Kortikosteroide, Antihistamine und Antipyretika. Kortikosteroide wurden zudem im 1. Zyklus jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Gabe von Epcoritamab verabreicht. Die Gabe der Prämedikation und der CRS-Prophylaxe war bei den nachfolgenden Behandlungen mit Epcoritamab (ab Zyklus 2) optional.</p> <p>Trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der vierten Gabe von Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 22) ein CRS <math>\geq</math> Grad 2 auf, wurden jeweils an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit der Gabe von Epcoritamab erneut Kortikosteroide verabreicht und für nachfolgende Dosen fortgesetzt, bis nach einer Gabe von Epcoritamab kein CRS mehr auftrat.</p>
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom		

Tabelle 4-39: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Merkmal	GCT3013-01 FL (N = 86)
Alter (Jahre)	
MW (STD)	62,8 (10,98)
Median (min., max.)	63,5 (33; 90)
Alter, n (%)	
< 65 Jahre	47 (54,7)
65 – < 75 Jahre	29 (33,7)
$\geq$ 75 Jahre	10 (11,6)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	49 (57,0)

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Weiblich	37 (43,0)
Abstammung, n (%)	
Kaukasisch	64 (74,4)
Asiatisch	2 (2,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,2)
Nicht dokumentiert	19 (22,1)
ECOG-PS, n (%)	
0	52 (60,5)
1	34 (39,5)
2	0 (0,0)
Nierenfunktion (in CrCl), n (%)	
Normal ( $\geq 90$ )	35 (40,7)
Geringfügig beeinträchtigt ( $60 - < 90$ )	37 (43,0)
Mäßig beeinträchtigt ( $30 - < 60$ )	14 (16,3)
Leberfunktion gemäß NCI-Kriterien, n (%)	
Normal	81 (94,2)
Leichte Dysfunktion	4 (4,7)
Moderate Dysfunktion	1 (1,2)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis, NCI: National Cancer Institute; STD: Standardabweichung	

Tabelle 4-40: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Histologischer Krankheitsgrad, n (%)	
1	20 (23,3)
2	46 (53,5)
3A	17 (19,8)
Unbekannte	3 (3,5)
Jahre seit der Erstdiagnose	
MW (STD)	8,4 (5,55)
Median (min., max.)	7,8 (0,5; 33,1)

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
<b>Stadien nach Ann Arbor, n (%)</b>	
I	0 (0,0)
IE	0 (0,0)
II	6 (7,0)
IIE	1 (1,2)
III	25 (29,1)
IIIE	2 (2,3)
IIIS	0 (0,0)
IIIE, S	0 (0,0)
IV	52 (60,5)
<b>FLIPI, n (%)</b>	
0 – 1	11 (12,8)
2	31 (36,0)
≥ 3	44 (51,2)
Unbekannt	0 (0,0)
<b>B-Symptomatik, n (%)</b>	
B-Symptome	8 (9,3)
Nachtschweiß	6 (7,0)
Gewichtsverlust <sup>a</sup>	3 (3,5)
Fieber	1 (1,2)
Extreme Erschöpfung	1 (1,2)
<b>Bulky Disease nach IRC, n (%)</b>	
≤ 7 cm	75 (87,2)
> 7 cm	11 (12,8)
≤ 6 cm	69 (80,2)
> 6 cm	17 (19,8)
<b>POD24-Status, n (%)</b>	
Progress innerhalb 24 Monate nach Initiierung der Erstlinien Chemoimmuntherapie	
Ja	36 (41,9)
Nein	50 (58,1)
Progress innerhalb 24 Monate nach beliebiger Erstlinientherapie	
Ja	42 (48,8)
Nein	44 (51,2)

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Progress innerhalb 24 Monate nach der ersten Anwendung einer Chemoimmuntherapie, unabhängig von der Therapielinie	
Ja	39 (45,3)
Nein	47 (54,7)
Doppelt refraktär-Status, n (%)	
Doppelt refraktär auf anti-CD20 und Alkylierungsmittel enthaltende Wirkstoffe, unabhängig davon, ob beide Vorbehandlungen in derselben oder unterschiedlichen Therapielinie liegen	
Ja	54 (62,8)
Nein	32 (37,2)
Doppelt refraktär auf anti-CD20 und Alkylierungsmittel enthaltende Wirkstoffe, mit beiden Vorbehandlungen in unterschiedlichen Therapielinien	
Ja	2 (2,3)
Nein	84 (97,7)
Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung, n (%)	38 (44,2)
Patienten, die refraktär gegenüber $\geq 2$ aufeinanderfolgenden Antilymphomtherapien sind n (%)	37 (43,0)
Letzte systemische antineoplastische Therapie, n (%)	
Refraktär <sup>b</sup>	49 (57,0)
Kein Ansprechen	19 (22,1)
Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Therapieabschluss	30 (34,9)
Rezidiv <sup>c</sup>	37 (43,0)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.	
a: > 10 % über die letzten sechs Monate	
b: Patienten gelten als refraktär, wenn innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankungen auftritt oder eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen bestimmt wurde.	
c: Ein Rückfall liegt vor, wenn nach mehr als sechs Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung auftritt.	
CD: Cluster of Differentiation; E: Extranodal; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Unabhängiges Review Komitee; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; POD24: Progression of Disease within 2 years; S: Milz; STD: Standardabweichung	

Tabelle 4-41: Behandlungsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Patienten mit vorheriger systemischer Antilymphomtherapie, n (%)	86 (100)
Patienten mit vorheriger Strahlentherapie, n (%)	30 (34,9)
Patienten mit vorheriger Operation <sup>a</sup> , n (%)	2 (2,3)
Patienten mit vorheriger SZT, n (%)	19 (22,1)
autoSZT	19 (22,1)
Rezidiv (≤ 12 Monate nach autoSZT)	4 (4,7)
alloSZT	0 (0,0)
<b>Vorherige systematische Therapien, n (%)</b>	
Anti-CD20	86 (100)
Anti-CD19	0 (0,0)
Alkylierungsmittel enthaltende Wirkstoffe	84 (97,7)
Anthrazykline	65 (75,6)
Nukleotide	33 (38,4)
Topo-Inhibitoren	28 (32,6)
PI3K-Inhibitoren	11 (12,8)
BCL2-Inhibitoren	0 (0,0)
Polatuzumab-Vedotin	2 (2,3)
CAR-T-Zelltherapie	6 (7,0)
Andere	83 (96,5)
<b>Anzahl vorheriger Antilymphomtherapien</b>	
MW (STD)	2,9 (1,30)
Median (min., max.)	2,0 (2; 9)
1, n (%)	0 (0,0)
2, n (%)	45 (52,3)
3, n (%)	24 (27,9)
≥ 4, n (%)	17 (19,8)
<b>Monate seit der letzten Antilymphomtherapie</b>	
MW (STD)	21,5 (36,64)
Median (min., max.)	9,0 (1; 253)

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.	
a: Chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit FL	
allo: Alloge; auto: Autolog; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; FL: Follikuläres Lymphom; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PI3K: Phosphoinosid-3-Kinase; STD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; Topo: Topoisomerase	

Tabelle 4-42: Disposition der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Begonnene Epcoritamab-Zyklen	
MW (STD)	5,2 (2,96)
Median (min., max)	5 (1; 12)
Behandlungsdauer (Monate)	
MW (STD)	4,5 (2,8)
Median (min., max.)	3,8 (0,26; 11,83)
Noch in Behandlung, n (%)	64 (74,4)
Therapie abgebrochen, n (%)	22 (25,6)
Primärer Grund für den Therapieabbruch, n (%)	
Krankheitsprogression <sup>a</sup>	17 (19,8)
Klinische Progression	0 (0,0)
Krankheitsprogression gemäß Ansprechkriterien	17 (19,8)
UE	3 (3,5)
Tod	0 (0,0)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)
Entscheidung für eine Transplantation	0 (0,0)
Andere	2 (2,3)
Noch in der Studie, n (%)	82 (95,3)
Studie abgebrochen, n (%)	4 (4,7)
Primärer Grund für den Studienabbruch, n (%)	
Tod	1 (1,2)
Lost-to-follow-up	2 (2,3)
Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten	1 (1,2)

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.	
a: Die Krankheitsprogression beinhaltet sowohl die klinische Progression als auch Progression dokumentiert durch Röntgenaufnahmen.	
FL: Follikuläres Lymphom; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; STD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-43: Folgetherapien der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

<b>Merkmal</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Folgetherapien, n (%)	
Patienten mit Folgetherapien	9 (10,5)
Patienten mit nachfolgender Strahlentherapie	1 (1,2)
Patienten mit nachfolgender SZT	0 (0,0)
alloSZT	0 (0,0)
autoSZT	0 (0,0)
Patienten mit nachfolgender CAR-T-Zelltherapie	2 (2,3)
Patienten mit nachfolgender systemischer Arzneimitteltherapie	6 (7,0)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.	
Eine Auflistung aller Begleitmedikationen der Studien befindet sich ergänzend in Anhang 4-G.	
allo: Allogen; auto: Autolog; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; FL: Follikuläres Lymphom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation	

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) liegt eine nicht vergleichende Studie vor: Studie GCT3013-01 (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

**Studiendesign Studie GCT3013-01**

Die pivotale Studie GCT3013-01 liegt der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Epcoritamab zu Grunde. Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien.

Bei der pivotalen Studie GCT3013-01 handelt es sich um eine laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie mit einer Dosisfindungsphase, einer Dosis-Expansionsphase und einer Dosis-Optimierungsphase mit einer geplanten Studiendauer von bis zu maximal fünf Jahren nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten. In diesem Dossier wird maßgeblich auf die Patienten, die in der Dosis-Optimierungsphase eine zweite Zwischendosis mit 3 mg Epcoritamab erhalten haben, eingegangen. Das Ziel der Dosis-Optimierungsphase war es, verschiedene Step-Up Dosing (SUD)-Schemata zu untersuchen, um die Rate der CRS-Ereignisse  $\geq$  Grad 2 und aller CRS-Ereignisse von der ersten Dosis Epcoritamab bis sieben Tage nach Verabreichung der zweiten vollen Dosis Epcoritamab zu reduzieren.

Für die Patienten, die an der Dosis-Optimierungsphase teilgenommen haben, liegen drei Datenschnitte vor. Alle drei vorliegenden Datenschnitte wurden den regulatorischen Behörden zur Bewertung vorgelegt. Im Datenschnitt vom 31. Juli 2023 liegen Daten von 30 bewertungsrelevanten Patienten vor. Der Datenschnitt vom 21. September 2023 enthält weitere Zwischenergebnisse für 50 Patienten. Im Datenschnitt vom 08. Januar 2024 liegen Daten von insgesamt 86 bewertungsrelevanten Patienten vor. Alle im Dossier berichteten Analysen beruhen aufgrund der höheren Patientenzahl und des wesentlichen Informationsgewinns durch die höhere Anzahl an eingeschlossenen Patienten auf dem Datenschnitt vom 08. Januar 2024.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind aus der Studie GCT3013-01 nur Patienten mit FL Grad 1-3A aus dem Arm A der Dosis-Optimierungskohorte der indolentes Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL)-Kohorte relevant, die innerhalb der Aufdosierung eine zweite Zwischendosis mit 3 mg Epcoritamab erhalten haben. Diese Patienten werden im Folgenden betrachtet.

Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 62,8 Jahren und im Median bei 63,5 Jahren. In der GCT3013-01 waren 57,0 % der Patienten männlich und größtenteils (74,4 %) kaukasischer Abstammung. 60,5 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 und 39,5 % einen ECOG-PS von 1. Die Nierenfunktion war bei 43,0 % der Patienten geringfügig beeinträchtigt und bei 16,3 % mäßig beeinträchtigt. Eine leichte bzw. moderate Dysfunktion der Leber gemäß NCI-Kriterien wurde bei 4,7 % bzw. 1,2 % gemessen.

Der histologische Krankheitsgrad wurde bei über der Hälfte der Patienten als Grad 2 eingestuft (53,5 %) und die Zeit seit der Erstdiagnose lag im Median bei 7,8 Jahren. Der Großteil der Patienten befand sich im Stadium IV (nach Ann Arbor; 60,5 %) und bei den meisten Patienten wurde ein FLIPI-Score von 2 (36,0 %) oder mindestens 3 (51,2 %) gemessen. 8 Patienten (9,3 %) hatten B-Symptome, häufig mit Nachtschweiß (7 %). Eine Bulky Disease von  $> 6$  cm wurde bei 19,8 % der Patienten gemessen. Knapp die Hälfte der Patienten hatte einen Progress

innerhalb 24 Monate nach der Chemoimmuntherapie als Erstlinientherapie (41,9 %), innerhalb 24 Monate nach beliebiger Erstlinientherapie (48,8 %) bzw. innerhalb 24 Monate nach der ersten Anwendung einer Chemoimmuntherapie unabhängig von der Therapielinie (45,3 %). 38 Patienten (44,2 %) hatten eine primär refraktäre Erkrankung. Auf die letzte systemische antineoplastische Therapie waren 57,0 % refraktär und 43,0 % rezidivierend. Der Großteil der Patienten war doppelt refraktär auf anti-CD20 und Alkylierungsmittel enthaltende Wirkstoffe (62,8 %).

Die Patienten hatten im Median 2,0 vorherige Antilymphomtherapien. Alle Patienten hatten eine Behandlung mit anti-CD20 und die meisten eine Behandlung mit Alkylierungsmittel enthaltenden Wirkstoffen (97,7 %). Die mittlere Zeit seit Ende der letzten Antilymphomtherapie bis zur ersten Dosis mit Epcoritamab betrug 21,5 Monate.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten die Patienten im Median 5 Zyklen begonnen und wurden 3,8 Monate behandelt. Der Großteil der Patienten befand sich noch in Behandlung (74,4 %), während 25,6 % die Therapie abbrachen, am häufigsten aufgrund eines Krankheitsprogresses (19,8 %). 95,3 % der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie.

9 Patienten (10,5 %) erhielten nach Epcoritamab eine Folgetherapie, davon 6 Patienten mit systemischer Arzneimitteltherapie.

Die Patienten, die im Folgenden für die Darstellung der PRO aufgeführt werden, wurden in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie GCT3013-01 Studie untersucht. Die entsprechenden Charakteristika dieser Studienpopulation, sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Die pivotale Studie GCT3013-01 wurde weltweit, u. a. auch an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Die Studienpopulation war zu 74,4 % kaukasischer Abstammung. Aufgrund des Designs der Studie und der Patientencharakteristika sind die in der Studie beobachteten klinischen Effekte auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

- Das FL tritt überwiegend bei älteren Patienten im Alter von 60 – 65 Jahren auf, die Altersverteilung ist jedoch breit [3, 6]. In der Studie GCT3013-01 waren 45,3 %  $\geq 65$  Jahre alt.
- Frauen sind in der Literatur etwas häufiger betroffen als Männer [3, 6], die Daten zur Inzidenz des Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland (ZfKD) des Robert Koch-Instituts zeigen für Männer und Frauen in den letzten Jahren jedoch ähnliche Erkrankungsraten [43]. Der Anteil an Männer in der Studie GCT3013-01 liegt bei 57,0 %.
- 100% der Patienten sind, wie in der deutschen S3-Leitlinie als Erstlinientherapie empfohlen, mit einer anti-CD20-Therapie vorbehandelt [6]. Im Median hatten die Patienten zwei Vortherapien.

Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Tumorthherapie entsprechen der durch die deutsche S3-Leitlinie empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Tumorthherapie in Deutschland [6].

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GCT3013-01	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT zur Verfügung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [27]. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität/Gesundheitszustand			Lebensqualität	Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Komplettes Ansprechen	EQ-5D-VAS	FACT-Lym	Unerwünschte Ereignisse
GCT3013-01	ja	ja	ja	ja	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja
<p>a: Ergänzende Darstellung, patientenberichtete Endpunkte wurden in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie erhoben.</p> <p>EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</p>							

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	Das OS wurde definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod jeglicher Ursache. Der Überlebensstatus wurde auf Basis des FAS mindestens alle drei Monate nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab überprüft und blieb fortbestehen, bis der Patient verstarb oder aus der Studie ausschied. Wenn nicht bekannt war, ob ein Patient verstorben ist, dann wurde das OS zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert. Das OS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mittels KM-Plot dargestellt. Das mediane Überleben, das erste und dritte Quartil sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt OS grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>OS</b>	
Anzahl Ereignisse, n (%)	1 (1,2)
Anzahl Zensierungen, n (%)	85 (98,8)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>a</sup> Monate [95 %-KI]	5,7 [4,4; 6,5]
<b>OS<sup>b</sup> Monate [95 %-KI]</b>	
25 %-Quartil	NR [NR; NR]
Median	NR [NR; NR]
75 %-Quartil	NR [NR; NR]
<b>Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit<sup>b</sup> [95 %-KI]</b>	
Monat 6	98,8 % [91,9 %; 99,8 %]
Monat 9	98,8 % [91,9 %; 99,8 %]
Monat 12	NR [NR; NR]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.	
a: Basierend auf resemem Kaplan-Meier-Schätzer	
b: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer	
FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben	

### **Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS**

Die Anzahl der Ereignisse lag bei einem Todesfall (1,2 %) und das mediane OS gemäß Kaplan-Meier-Schätzer wurde nicht erreicht, ebenso wie das erste Quartil des OS.

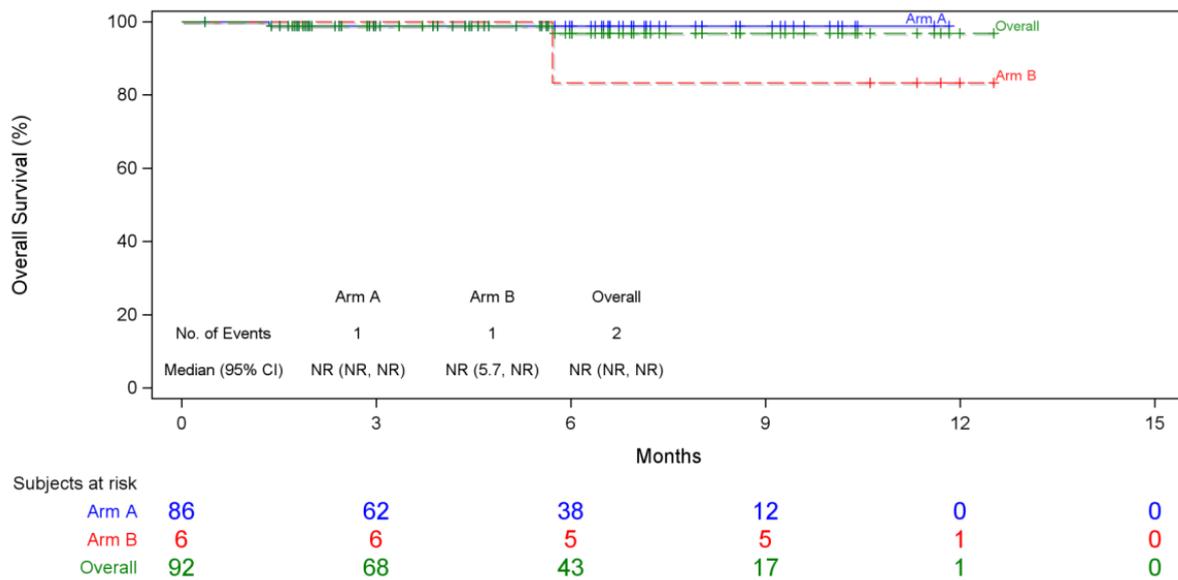


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie GCT3013-01 (FAS)

Die Kategorie „Arm A“ umfasst Patienten, die in der Studie an Tag 15 als zusätzliche Aufdosierungsstufe 3 mg erhielten. Dies entspricht dem zulassungskonformen Aufdosierungsschema. Patienten in der Kategorie „Arm B“ erhielten 6 mg.

CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; NR: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 08. Januar 2024) GCT3013-01

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression wurde definiert als das früheste Datum der dokumentierten Progression, nachdem kein weiteres PR oder CR mehr erreicht wurde.</p> <p>Für die Analysen wurden zwei Definitionen des PFS verwendet. Für das Dossier wird die primäre Definition dargestellt, in der Patienten mit einer nachfolgenden Antilymphomtherapie ohne vorherige PD zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zur oder vor der nachfolgenden Antilymphomtherapie zensiert werden.</p> <p>Die Analyse des PFS erfolgte durch die Prüfarztbeurteilung unter Berücksichtigung der Lugano-Kriterien auf Basis des FAS.</p> <p>Das PFS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mittels KM-Plot dargestellt. Das mediane PFS, das erste und dritte Quartil sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.</p>
<p>CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt PFS grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS (primäre Definition) gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>PFS primäre Definition</b>	
Anzahl Ereignisse, n (%)	20 (23,3)
Anzahl Zensierungen, n (%)	66 (76,7)
<b>Zensierungsgründe, n (%)</b>	
Klinischer Cut-off	59 (89,4)
Lost-to-follow-up	1 (1,5)
≥ 2 aufeinanderfolgende fehlende Krankheitsbewertungen	1 (1,5)

<b>Endpunkt</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86)</b>
Keine Krankheitsbewertung nach Baseline	5 (7,6)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>a</sup> Monate [95 %-KI]	4,6 [3,1; 5,6]
<b>PFS<sup>b</sup> Monate [95 %-KI]</b>	
25 %-Quartil	4,1 [2,8; NR]
Median	NR [5,8; NR]
75 %-Quartil	NR [NR; NR]
<b>Geschätzter Anteil an Patienten mit PFS<sup>b</sup> [95 %-KI]</b>	
Monat 6	63,7 % [47,6 %; 76,1 %]
Monat 9	63,7 % [47,6 %; 76,1 %]
Monat 12	NR [NR; NR]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. a: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode b: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben	

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse zum PFS***

Die Anzahl der Ereignisse des PFS (primäre Definition) bewertet durch den Prüfarzt nach Lugano-Kriterien lag bei 20 (23,3 %) und das mediane PFS wurde nicht erreicht. Das erste Quartil des PFS lag bei 4,1 Monaten.

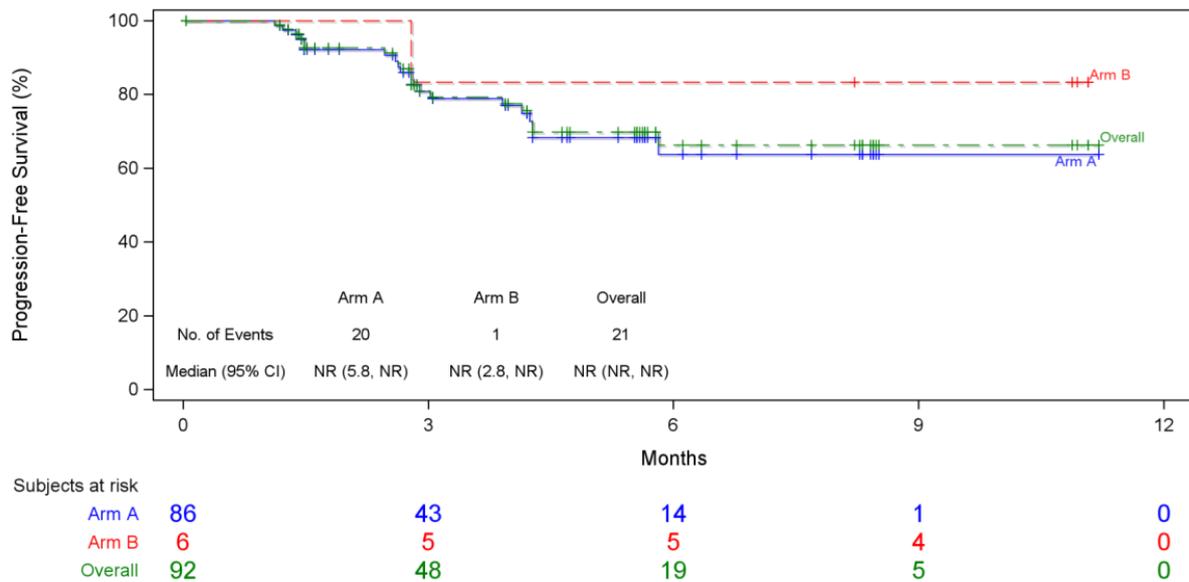


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bewertet nach Lugano-Kriterien durch Prüfarztbeurteilung nach primärer PFS-Definition in der Studie GCT3013-01 (FAS)  
 Die Kategorie „Arm A“ umfasst Patienten, die in der Studie an Tag 15 als zusätzliche Aufdosierungsstufe 3 mg erhielten. Dies entspricht dem zulassungskonformen Aufdosierungsschema. Patienten in der Kategorie „Arm B“ erhielten 6 mg.  
 CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; NR: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben  
 Quelle: Analysen (Datenschnitt: 08. Januar 2024) GCT3013-01

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

#### 4.3.2.3.3.1.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p><u>ORR</u></p> <p>Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten, die ein BOR in Form eines CR oder PR erreicht hatten. Dargestellt wurden der Anteil und der Prozentsatz an Patienten mit einem BOR in Form eines CR oder PR zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI.</p> <p>Zusätzlich wird das BOR vor Initiierung einer nachfolgenden Antilymphomtherapie betrachtet. Dargestellt wird für das BOR der Anteil an Patienten mit CR, PR, SD, PD oder nicht zu evaluierendem Ansprechen.</p> <p><u>DoR</u></p> <p>Die DoR wurde definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Geschätzt wurde die DoR mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und mittels KM-Plot</p>

Studie	Operationalisierung
	dargestellt. Die mediane DoR, das erste und dritte Quartil sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt. <u>TTR</u> Die TTR wurde definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen (PR oder besser) für Patienten mit entsprechendem Ansprechen. Die Zusammenfassung der TTR erfolgte deskriptiv. Die Beurteilung des Ansprechens (ORR, BOR, DoR, TTR) wurde mittels Prüfarztbeurteilung anhand der Lugano-Kriterien auf Basis des FAS bewertet.
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; ORR: Gesamtansprechrte; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für die Endpunkte ORR, DoR und TTR grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## ORR

Tabelle 4-51: Ergebnisse für ORR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
CR, n (%)	55 (64,0)
PR, n (%)	19 (22,1)
SD, n (%)	1 (1,2)
PD, n (%)	6 (7,0)
Nicht evaluierbar, n (%)	5 (5,8)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>ORR, n (%) [95 %-KI]<sup>a</sup></b>	74 (86,0) [76,9 %; 92,6 %]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. a: 95 %-KI basiert auf der Clopper and Pearson Methode. CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrates; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung	

### **Zusammenfassung der Ergebnisse zur ORR**

Ein bestes Gesamtansprechen von CR erreichten 64,0 % der Patienten und ein PR lag bei 22,1 % der Patienten vor. Somit ergab sich eine ORR von 86,0 % nach Lugano-Kriterien bewertet durch den Prüfarzt.

### **DoR**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für DoR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>DoR</b>	
Anzahl Ansprechen <sup>a</sup> , n	74
Anzahl Ereignis, n (%)	14 (18,9)
Anzahl Zensierungen, n (%)	60 (81,1)
<b>Zensierungsgründe, n (%)</b>	
Klinischer Cut-off	58 (96,7)
Lost-to-follow-up	1 (1,7)
≥ 2 aufeinanderfolgende fehlende Krankheitsbewertungen	1 (1,7)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>b</sup> , Monate [95 %-KI]	2,8 [1,7; 4,2]
<b>DoR<sup>c</sup> Monate [95 %-KI]</b>	
25 %-Quartil	2,7 [1,4; NR]
Median	NR [NR; NR]
75 %-Quartil	NR [NR; NR]
<b>Geschätzter Anteil der Patienten mit einem Ansprechen<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	
Monat 3	71,5 % [56,3 %; 82,2 %]
Monat 6	71,5 % [56,3 %; 82,2 %]
Monat 9	71,5 % [56,3 %; 82,2 %]

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.	
a: Patienten mit einem BOR aus CR oder PR	
b: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode	
c: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer	
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; PR: Partielles Ansprechen	

### Zusammenfassung der Ergebnisse zur DoR

Von den insgesamt 74 Patienten mit einem Ansprechen (PR oder CR) hatten 18,9 % ein Ereignis und die mediane DoR wurde nicht erreicht. Das erste Quartil der DoR lag bei 2,7 Monaten.

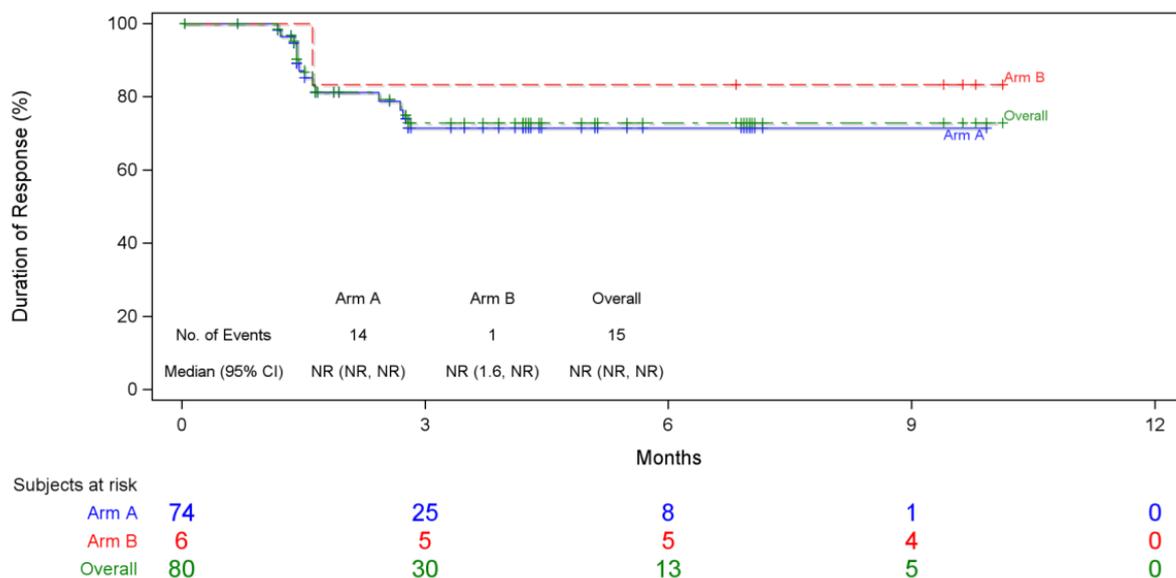


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für DoR bewertet nach Lugano-Kriterien durch Prüfarztbeurteilung in der Studie GCT3013-01 (FAS)

Die Kategorie „Arm A“ umfasst Patienten, die in der Studie an Tag 15 als zusätzliche Aufdosierungsstufe 3 mg erhielten. Dies entspricht dem zulassungskonformen Aufdosierungsschema. Patienten in der Kategorie „Arm B“ erhielten 6 mg.

CI: Konfidenzintervall; DoR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; NR: Nicht erreicht

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 08. Januar 2024) GCT3013-01

**TTR**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für TTR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>TTR</b>	
Patienten mit Ansprechen <sup>a</sup> , n	74
Mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen, Monate (STD)	1,7 (0,62)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen, Monate [Q1; Q3]	1,4 [1,4; 1,5]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. a: Patienten mit einem BOR aus CR oder PR BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; PR: Partielles Ansprechen; STD: Standardabweichung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen	

***Zusammenfassung der Ergebnisse zur TTR***

Bei den insgesamt 74 Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von PR oder CR betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des ersten Ansprechens 1,7 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag bei 1,4 Monaten.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

**4.3.2.3.3.1.4 Komplettes Ansprechen – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von CR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p><u>CR</u></p> <p>Die CR-Rate wurde definiert als der Anteil an Patienten mit dem BOR des CR. Dargestellt wurden der Anteil und der Prozentsatz an Patienten mit einem CR zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI.</p> <p><u>DoCR</u></p> <p>Die DoCR wurde definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten CR bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Geschätzt wurde die DoCR mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und mittels KM-Plot dargestellt. Die mediane DoCR, das erste und dritte Quartil, sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.</p> <p><u>TTCR</u></p> <p>Die TTCR ist definiert als die Zeit in Tagen ab Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten kompletten Ansprechen für Patienten mit komplettem Ansprechen. Die Zusammenfassung des TTCR erfolgte deskriptiv.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens (CR, DoCR, TTCR) wurde mittels Prüfarztbeurteilung anhand der Lugano-Kriterien auf Basis des FAS bewertet.</p>
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für die Endpunkte CR, DoCR und TTCR grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**CR**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für CR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
CR, n (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	55 (64,0) [52,9 %; 74,0 %]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. a: 95 %-KI basiert auf der Clopper and Pearson Methode. CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis	

**Zusammenfassung der Ergebnisse zu CR**

In der Studie GCT3013-01 erreichten 64,0 % der Patienten ein CR bewertet durch den Prüfarzt nach Lugano-Kriterien.

**DoCR**

Tabelle 4-56: Ergebnisse für DoCR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>DoCR</b>	
Anzahl Ansprechen <sup>a</sup> , n	55
Anzahl Ereignis, n (%)	4 (7,3)
Anzahl Zensierungen, n (%)	51 (92,7)
<b>Zensierungsgründe, n (%)</b>	
Klinischer Cut-off	49 (96,1)
Lost-to-follow-up	1 (2,0)
≥ 2 aufeinanderfolgende fehlende Krankheitsbewertungen	1 (2,0)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>b</sup> (Monate) [95 %-KI]	2,6 [1,4; 3,7]
<b>DoCR<sup>c</sup> Monate [95 %-KI]</b>	
25 %-Quartil	NR [2,4; NR]
Median	NR [NR; NR]
75 %-Quartil	NR [NR; NR]
<b>Geschätzter Anteil an Patienten mit einem kompletten Ansprechen<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	
Monat 3	86,4 % [67,5 %; 94,7 %]
Monat 6	86,4 % [67,5 %; 94,7 %]

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
Monat 9	86,4 % [67,5 %; 94,7 %]
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.</p> <p>a: Patienten mit einem BOR aus CR</p> <p>b: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode</p> <p>c: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens;  FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse;  n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht</p>	

### Zusammenfassung der Ergebnisse zur DoCR

Von den insgesamt 55 Patienten mit einem CR wurde bei 7,3 % ein Ereignis beobachtet. Die mediane DoCR wurde nicht erreicht, ebenso wie das erste Quartil der DoCR.

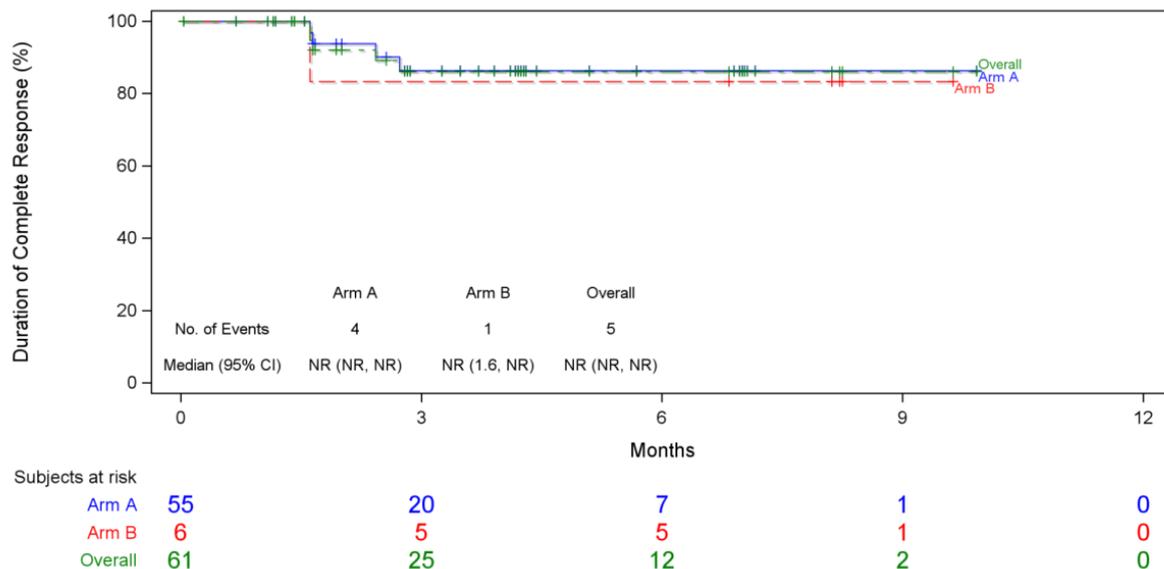


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR bewertet nach Lugano-Kriterien durch Prüfarztbeurteilung in der Studie GCT3013-01 (FAS)

Die Kategorie „Arm A“ umfasst Patienten, die in der Studie an Tag 15 als zusätzliche Aufdosierungsstufe 3 mg erhielten. Dies entspricht dem zulassungskonformen Aufdosierungsschema. Patienten in der Kategorie „Arm B“ erhielten 6 mg.

CI: Konfidenzintervall; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; NR: Nicht erreicht  
Quelle: Analysen (Datenschnitt: 08. Januar 2024) GCT3013-01

**TTCR**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für TTCR gemäß Prüfarztbeurteilung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 FL (N = 86)
<b>TTCR</b>	
Patienten mit komplettem Ansprechen <sup>a</sup> , n	55
Mittlere Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen, Monate (STD)	2,1 (0,91)
Mediane Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen, Monate [Q1; Q3]	1,5 [1,4; 2,8]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. a: Patienten mit einem BOR aus CR BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; STD: Standardabweichung; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen	

**Zusammenfassung der Ergebnisse zur TTCR**

Bei den insgesamt 55 Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des ersten kompletten Ansprechens 2,1 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen lag bei 1,5 Monaten.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

**4.3.2.3.1.5 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p>Die EQ-5D-VAS dokumentiert den selbstberichteten Gesundheitszustand der Patienten über eine visuelle Analogskala. Die Skalierung reicht von 0 bis 100, bei der 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand beschreibt und 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand [18]. Dokumentiert wurde die EQ-5D-VAS jeweils immer am ersten Tag des ersten, dritten, fünften, siebten und neunten Zyklus und am Ende der Behandlung. Rücklaufquoten und deskriptive Analysen basieren auf dem FAS; für Auswertungen bezogen auf die Veränderung gegenüber Baseline wird das PRO-Analysis Set verwendet. Die Darstellung erfolgte deskriptiv und die gemittelte absolute Änderung von Baseline zu jedem dokumentierten Zeitpunkt wurde grafisch dargestellt.</p> <p>Die Daten zur EQ-5D-VAS basieren auf der Dosis-Expansionskohorte und werden hier ergänzend dargestellt. Zusätzlich werden die Baseline-Charakteristika zur Dosis-Expansionskohorte in Anhang 4-G ergänzend präsentiert.</p>
EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Der Endpunkt Gesundheitszustand mittels des patientenberichteten Instruments EQ-5D VAS wurde in der Dosis-Optimierungskohorte nicht erhoben. Um dennoch eine Bewertung der Wirkung von Epcoritamab auf den Gesundheitszustand anhand der bestverfügbaren Evidenz zu ermöglichen, werden entsprechende Ergebnisse der Dosis-Expansionskohorte, in welcher Patienten nicht mit dem zugelassenen Aufdosierungsschema behandelt wurden, zur vollumfänglichen Bewertung ergänzend dargestellt. Diese Daten wurden bereits bei der Bewertung durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als vergleichbar für eine übergreifende Bewertung auch für das drei-stufige Aufdosierungsschema angesehen.

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns bereits als potenziell hoch verzerrt. Daher kann für den Endpunkt Gesundheitsstatus grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

<b>Zeitpunkt</b>	<b>FL Rücklaufquote n/N (%)</b>
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122/128 (95,3)
Zyklus 3 Tag 1	84/113 (74,3) <sup>a</sup>
Zyklus 5 Tag 1	76/89 (85,4)
Zyklus 7 Tag 1	62/74 (83,8)
Zyklus 9 Tag 1	58/63 (92,1)
Therapieende <sup>b</sup>	48/81 (59,3)

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.

a: Die Rücklaufquote fiel geringer aus, weil der Zeitpunkt erst zu Protokollamendment 7 ergänzt wurde.

b: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.

EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl an Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung sind; n: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122	70,6 (20,26)	76,5	60,0; 83,0	0,0; 100,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	84	77,4 (15,91)	80,0	70,0; 89,0	28,0; 100,0	81	6,5 (17,50)	3,0	-1,0; 18,0	-51,0; 62,0
Zyklus 5 Tag 1	76	77,1 (17,89)	80,0	71,0; 90,0	19,0; 100,0	74	6,5 (19,17)	6,0	-1,0; 19,0	-46,0; 62,0
Zyklus 7 Tag 1	62	79,2 (14,84)	81,0	71,0; 90,0	23,0; 100,0	61	9,2 (17,35)	8,0	-1,0; 20,0	-56,0; 48,0
Zyklus 9 Tag 1	58	79,1 (13,52)	80,0	75,0; 89,0	40,0; 100,0	57	6,2 (18,77)	3,0	-3,0; 13,0	-29,0; 64,0
Therapieende <sup>a</sup>	48	71,4 (17,81)	75,0	60,0; 81,5	20,0; 100,0	44	2,1 (18,78)	0,5	-10,0; 15,0	-40,0; 50,0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.  
 Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.  
 a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.  
 EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung

### Zusammenfassung der Ergebnisse zu EQ-5D-VAS

In der Studie GCT3013-01 wurde unter der Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im EQ-5D-VAS beobachtet. So lag die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 bei 6,2 über dem zu Baseline erhobenen Wert, bei einer Rücklaufquote von 92,1 %. Der Gesundheitsstatus hat sich zu Zyklus 9 gegenüber Baseline für Patienten unter fortlaufender Epcoritamab-Therapie verbessert.

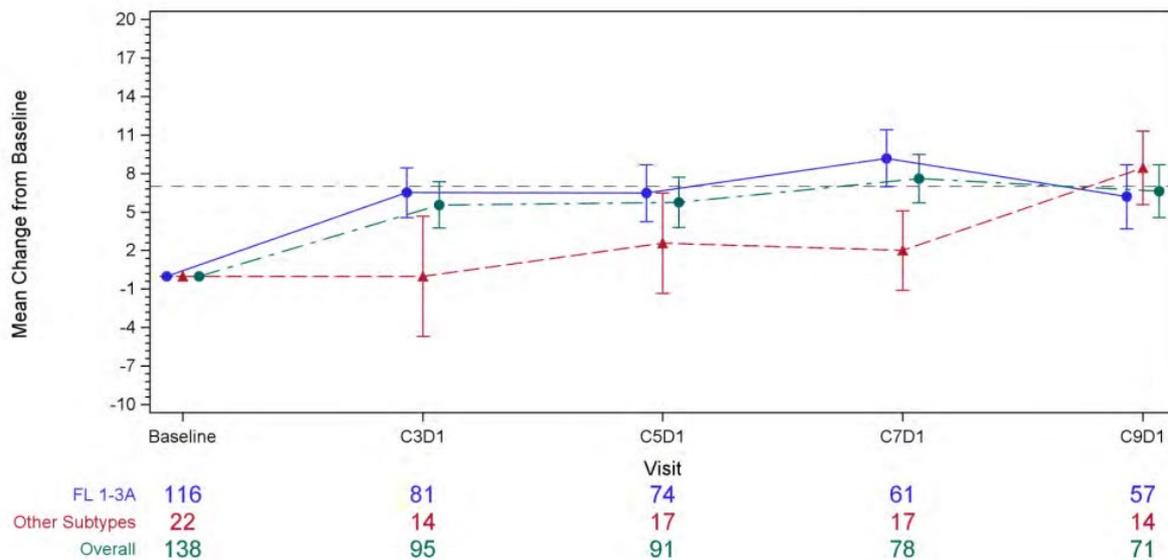


Abbildung 9: Verlaufskurve für EQ-5D-VAS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Die Kategorie "Andere Subtypen" beinhaltet das MZL und das SLL.

EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FL: Follikuläres Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SSL: Kleines lymphozytisches Lymphom  
Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

#### 4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym (ergänzend dargestellt) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01 Dosis- Expansionsk ohorte	<p>Der FACT-Lym dokumentiert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Lymphom über einen Fragebogen, der aus dem allgemeinen Messinstrument FACT-G und dem krankheitsspezifischen Modul FACT-LymS besteht.</p> <p>Der FACT-Lym ist ein vollständig validierter Fragebogen zur Lebensqualität, der für Patienten mit Lymphomen geeignet ist und ein Modul enthält, das die spezifischen Anliegen von Patienten mit Lymphomen bewertet.</p> <p>FACT-G besteht aus 27 Fragen, welche jeweils auf der fünf-stufigen Likert-Skala (1 bis 5 Punkte für „gar nicht“, „ein wenig“, „ein bisschen“, „ziemlich“, „sehr viel“) zu den folgenden vier Subskalen beantwortet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physisches Wohlbefinden (7 Fragen)</li> <li>• Soziales/familiäres Wohlbefinden (7 Fragen)</li> <li>• Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen)</li> <li>• Funktionales Wohlbefinden (7 Fragen)</li> </ul> <p>FACT-LymS besteht aus 15 weiteren Fragen mit selbiger fünf-stufiger Likert-Skala.</p> <p>Aus den Ergebnissen des Fragebogens lassen sich die folgenden Scores aus der Summe der Einzelfragen berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym (Gesamt) (FACT-G + FACT-LymS); 0 – 168 Punkte</li> <li>• FACT-G; 0 – 108 Punkte</li> <li>• FACT-LymS; 0 – 60 Punkte</li> <li>• FACT-Lym TOI (Physisches Wohlbefinden + Funktionales Wohlbefinden + FACT-LymS); 0 – 116 Punkte</li> </ul> <p>Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Dokumentiert wurde der FACT-Lym jeweils am ersten Tag der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 9 sowie am Ende der Behandlung. Rücklaufquoten und deskriptive Analysen basieren auf dem FAS; für Auswertungen bezogen auf die Veränderung gegenüber Baseline wird das PRO-Analysis Set verwendet. Die Darstellung erfolgte deskriptiv und die gemittelte absolute Änderung von Baseline zu jedem dokumentierten Zeitpunkt wurde grafisch dargestellt.</p> <p>Die Daten zur FACT-Lym basieren auf der Dosis-Expansionskohorte und werden hier ergänzend dargestellt. Zusätzlich werden die Baseline-Charakteristika zur Dosis-Expansionskohorte in Anhang 4-G ergänzend präsentiert.</p>
<p>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; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TOI: Trial Outcome Index</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des patientenberichteten Instruments FACT-Lym wurde in der Dosis-Optimierungskohorte nicht erhoben. Um dennoch eine Bewertung der Wirkung von Epcoritamab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der bestverfügbaren Evidenz zu ermöglichen, werden entsprechende Ergebnisse der Dosis-Expansionskohorte, in welcher Patienten nicht mit dem zugelassenen

Aufdosierungsschema behandelt wurden, zur vollumfänglichen Bewertung ergänzend dargestellt. Diese Daten wurden bereits bei der Bewertung durch das CHMP als vergleichbar für eine übergreifende Bewertung auch für das drei-stufige Aufdosierungsschema angesehen.

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns bereits als potenziell hoch verzerrt. Daher kann für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten zu FACT-Lym aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

<b>Zeitpunkt</b>	<b>FL Rücklaufquote n/N (%)</b>
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	114/128 (89,1)
Zyklus 2 Tag 1	109/124 (87,9)
Zyklus 3 Tag 1	79/95 (83,2)
Zyklus 4 Tag 1	85/98 (86,7)
Zyklus 5 Tag 1	71/89 (79,8)
Zyklus 6 Tag 1	71/81 (87,7)
Zyklus 7 Tag 1	59/74 (79,7)
Zyklus 8 Tag 1	56/67 (83,6)
Zyklus 9 Tag 1	55/62 (88,7)
Zyklus 10 Tag 1	54/59 (91,5)
Zyklus 11 Tag 1	50/52 (96,2)
Zyklus 12 Tag 1	43/47 (91,5)
Zyklus 13 Tag 1	39/46 (84,8)
Zyklus 14 Tag 1	37/44 (84,1)
Zyklus 15 Tag 1	33/39 (84,6)
Zyklus 16 Tag 1	30/34 (88,2)
Zyklus 17 Tag 1	27/30 (90,0)
Zyklus 18 Tag 1	25/27 (92,6)
Zyklus 19 Tag 1	22/24 (91,7)
Zyklus 20 Tag 1	17/20 (85,0)
Zyklus 21 Tag 1	16/16 (100)
Zyklus 22 Tag 1	14/14 (100)

<b>Zeitpunkt</b>	<b>FL Rücklaufquote n/N (%)</b>
Zyklus 23 Tag 1	13/13 (100)
Zyklus 24 Tag 1	8/8 (100)
Zyklus 25 Tag 1	5/5 (100)
Zyklus 26 Tag 1	5/5 (100)
Zyklus 27 Tag 1	4/4 (100)
Zyklus 28 Tag 1	3/3 (100)
Zyklus 29 Tag 1	3/3 (100)
Zyklus 30 Tag 1	2/2 (100)
Zyklus 31 Tag 1	2/2 (100)
Zyklus 32 Tag 1	2/2 (100)
Zyklus 33 Tag 1	1/1 (100)
Therapieende <sup>a</sup>	46/81 (56,8)

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.  
a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.

FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl an Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung sind; n: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym (Gesamt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	114	126,3 (23,96)	129,3	112,0; 143,7	61,0; 168,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	79	132,3 (20,37)	136,0	119,0; 146,0	71,0; 168,0	74	2,8 (16,59)	2,3	-4,0; 10,0	-37,0; 60,0
Zyklus 5 Tag 1	71	132,9 (21,34)	137,3	123,0; 149,0	60,0; 167,0	67	3,5 (21,13)	4,0	-4,0; 12,8	-78,0; 59,0
Zyklus 7 Tag 1	59	131,2 (21,90)	137,0	116,0; 148,0	73,0; 168,0	55	4,8 (19,08)	4,0	-9,0; 17,0	-46,0; 53,0
Zyklus 9 Tag 1	55	132,8 (19,92)	136,0	122,0; 146,0	85,0; 168,0	51	2,9 (19,51)	2,8	-7,2; 11,5	-55,0; 50,0
Therapieende <sup>a</sup>	46	120,4 (27,01)	121,4	101,7; 142,8	60,0; 163,0	42	-4,4 (23,29)	-4,5	-15,0; 5,7	-54,0; 61,0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.  
 Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.  
 a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.  
 FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-64: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	114	44,7 (10,20)	45,5	37,0; 53,0	16,0; 60,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	79	47,9 (8,88)	50,0	43,0; 55,0	18,0; 60,0	74	2,0 (5,92)	1,0	-1,0; 5,0	-15,0; 25,0
Zyklus 5 Tag 1	71	47,8 (9,21)	49,0	44,0; 54,0	0,0; 60,0	67	2,0 (9,30)	2,0	-3,0; 9,0	-44,0; 19,0

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

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Zyklus 7 Tag 1	59	48,3 (8,30)	51,0	45,0; 53,0	20,0; 60,0	55	3,8 (8,20)	2,0	-1,0; 9,0	-16,0; 27,0
Zyklus 9 Tag 1	55	48,7 (9,12)	51,0	46,0; 53,0	0,0; 60,0	51	2,6 (11,44)	3,0	0,0; 8,0	-54,0; 29,0
Therapieende <sup>a</sup>	46	43,8 (9,40)	45,5	37,0; 50,0	23,0; 59,0	42	-0,7 (8,27)	-1,5	-5,0; 2,0	-19,0; 21,0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.  
 Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.  
 a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.  
 FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-G aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	114	81,7 (15,12)	82,9	73,2; 92,0	30,0; 108,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	79	84,4 (14,17)	85,8	75,0; 96,0	49,0; 108,0	74	0,8 (12,92)	1,8	-5,0; 7,5	-33,0; 35,0
Zyklus 5 Tag 1	71	85,1 (14,12)	86,7	76,0; 95,0	44,0; 108,0	67	1,5 (13,61)	3,0	-7,0; 10,0	-38,0; 40,0
Zyklus 7 Tag 1	59	83,0 (15,92)	86,2	72,5; 95,0	46,0; 108,0	55	1,0 (13,34)	-1,0	-8,0; 12,8	-30,0; 36,0
Zyklus 9 Tag 1	55	84,1 (14,78)	86,0	75,0; 94,0	48,0; 108,0	51	0,3 (12,75)	0,0	-6,0; 7,5	-42,0; 38,0
Therapieende <sup>a</sup>	46	76,7 (18,94)	76,0	60,0; 92,8	37,0; 107,0	42	-3,7 (16,97)	-4,1	-11,8; 4,7	-45,0; 40,0

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

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.                      Eine Veränderung &gt; 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.                      a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.                      FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen;                      STD: Standardabweichung</p>										

Tabelle 4-66: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym TOI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dosis-Expansionskohorte, FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	114	86,1 (18,87)	88,5	75,0; 101,0	26,0; 116,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	79	90,7 (15,73)	92,0	81,0; 102,0	30,0; 116,0	74	2,5 (11,27)	2,0	-3,0; 5,0	-29,0; 42,0
Zyklus 5 Tag 1	71	90,6 (15,81)	93,0	84,0; 100,0	28,0; 116,0	67	2,3 (16,13)	3,0	-6,0; 9,0	-65,0; 44,0
Zyklus 7 Tag 1	59	90,3 (15,65)	93,0	80,0; 102,0	43,0; 116,0	55	4,7 (14,61)	4,0	-7,0; 13,0	-33,0; 40,0
Zyklus 9 Tag 1	55	91,0 (13,98)	93,0	84,0; 100,0	54,0; 116,0	51	2,6 (16,05)	4,0	-6,0; 11,0	-47,0; 37,0
Therapieende <sup>a</sup>	46	81,0 (20,19)	79,5	66,0; 98,0	38,0; 115,0	42	-4,2 (17,81)	-4,0	-12,0; 2,0	-41,0; 45,0
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.                      Eine Veränderung &gt; 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.                      a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.                      FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index</p>										

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse zu FACT-Lym***

#### *FACT-Lym (Gesamt)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym Gesamtscore zeigt in der Studie GCT3013-01 eine Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab. Zum Zyklus 9 hat sich der Wert im Mittel um 2,9 Punkte im Vergleich zu Baseline verändert. Dies zeigt eine Verbesserung in der Lebensqualität gegenüber Baseline der Patienten unter der Epcoritamab-Therapie.

#### *FACT-LymS*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-LymS zeigt sich in der Studie GCT3013-01 bereits eine Verbesserung zum Zyklus 3 unter der Epcoritamab-Therapie, welche daraufhin bis Zyklus 9 hinreichend konstant bleibt. Die mittlere Veränderung zu Zyklus 9 im Vergleich zu Baseline beträgt 2,6 Punkte.

#### *FACT-G*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab in der Studie GCT3013-01 zu den jeweils herangezogenen Erhebungszeitpunkten. Die mittlere Veränderung zu Zyklus 9 im Vergleich zu Baseline beträgt 0,3 Punkte.

#### *FACT-Lym TOI*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym TOI zeigt sich in der Studie GCT3013-01 bis zum Zyklus 9 eine stetige Verbesserung für Patienten unter der Epcoritamab-Therapie. Die mittlere Veränderung zu Zyklus 9 im Vergleich zu Baseline beträgt 2,6 Punkte.

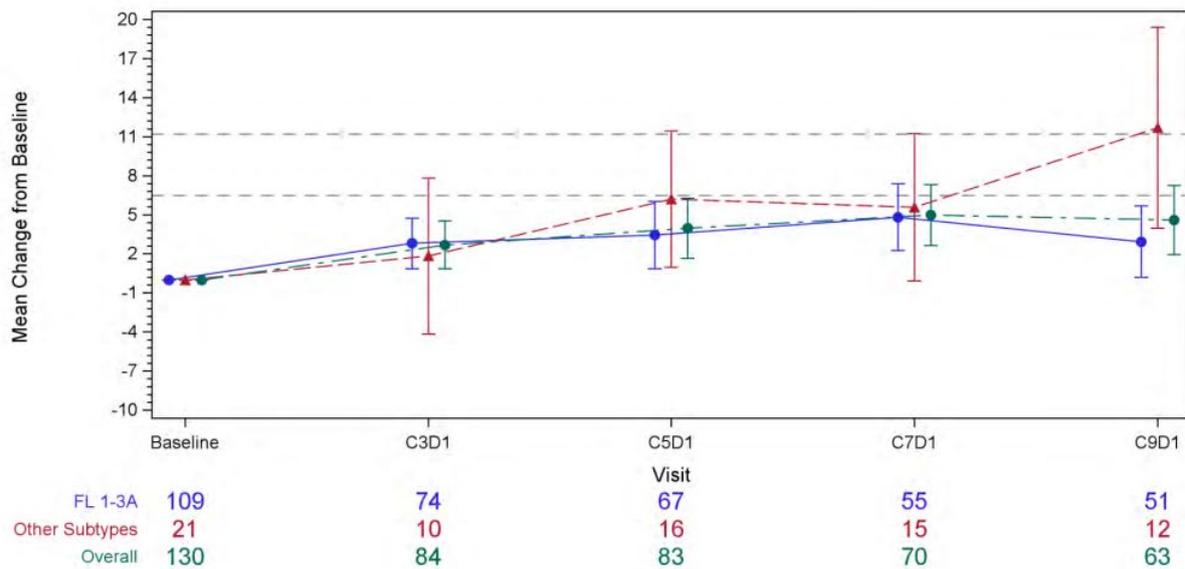


Abbildung 10: Verlaufskurve für FACT-Lym (Gesamt) (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Kategorie “Andere Subtypen“ beinhaltet das MZL und das SLL.

FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SSL: Kleines lymphozytisches Lymphom

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

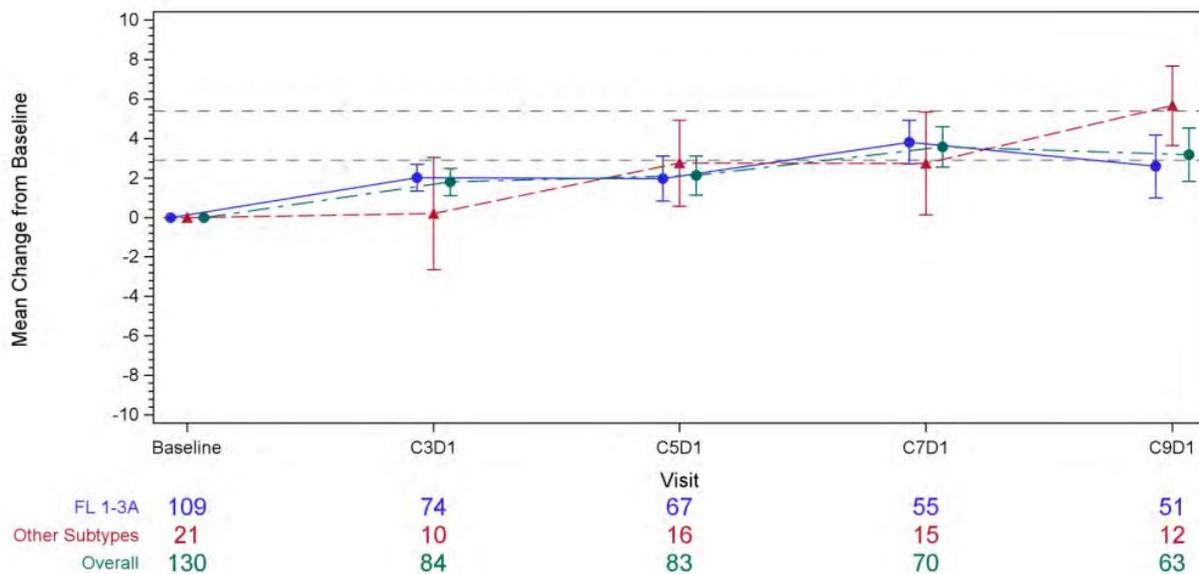


Abbildung 11: Verlaufskurve für FACT-LymS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Kategorie “Andere Subtypen“ beinhaltet das MZL und das SLL.

FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SSL: Kleines lymphozytisches Lymphom  
Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

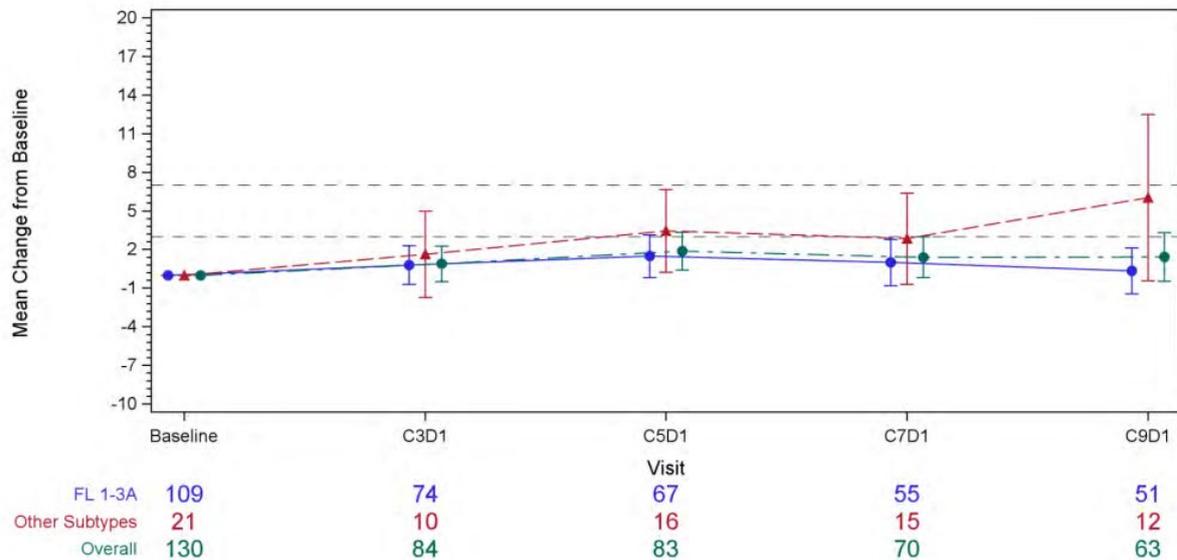


Abbildung 12: Verlaufskurve für FACT-G (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Kategorie "Andere Subtypen" beinhaltet das MZL und das SSL.

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FL: Follikuläres Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SSL: Kleines lymphozytisches Lymphom  
Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

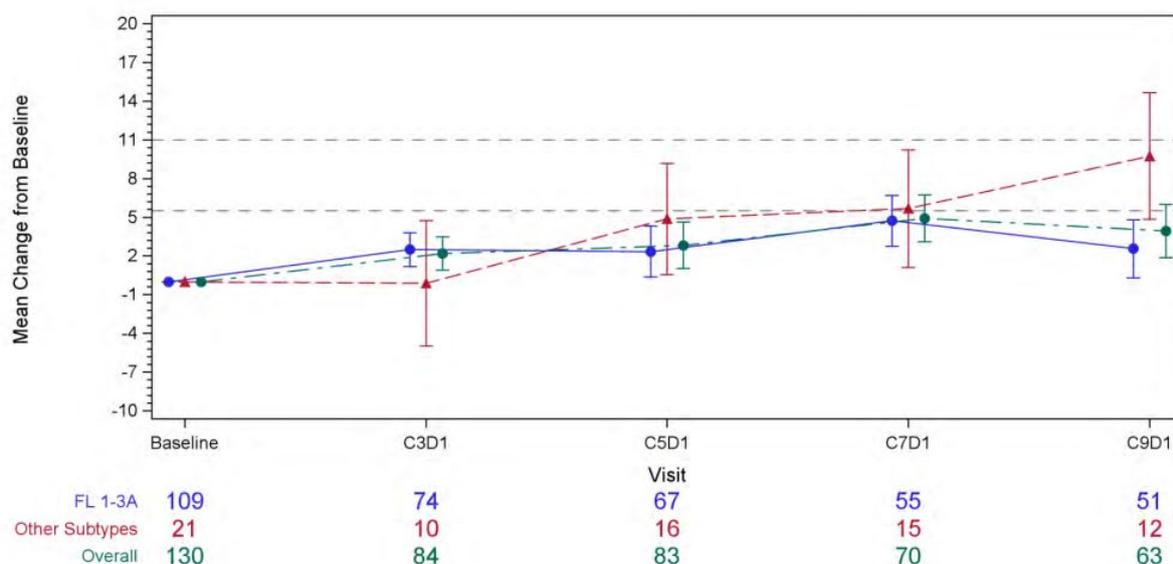


Abbildung 13: Verlaufskurve für FACT-Lym TOI (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Die Kategorie “Andere Subtypen“ beinhaltet das MZL und das SLL.

FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SSL: Kleines lymphozytisches Lymphom; TOI: Trial Outcome Index

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

#### 4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p><i>Gesamtraten UE</i></p> <p>Gesamtraten UE wurden gemäß der Formatvorlage in den Kategorien jeglichen Grades, schwerwiegende UE, UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, UE, die zu Behandlungsabbruch, -unterbrechung bzw. -verzögerung führten, sowie UE, die zum Tod führten, dargestellt.</p> <p><i>UESI</i></p> <p>Folgende präspezifizierte UESI wurden jeweils nach Schweregraden gesamt, schwer und schwerwiegend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS</li> <li>• ICANS</li> <li>• CTLS</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Häufige UE nach SOC und PT</i></p> <p>Es wurden häufige UE gemäß der Formatvorlage in folgenden Kategorien gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT (<math>\geq 10\%</math> der Patienten mit Ereignis oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm)</li> <li>• SUE nach SOC und PT (<math>\geq 5\%</math> der Patienten mit Ereignis oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm)</li> <li>• UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC und PT (<math>\geq 5\%</math> der Patienten mit Ereignis oder <math>\geq 1\%</math> der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm)</li> </ul> <p>Die Analysen zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem SAF und dargestellt wird jeweils die Anzahl an Ereignissen zusammen mit dem Prozentsatz.</p>
	<p>UE, die auf die Progression der Erkrankung zurückzuführen waren, wurden nicht als UE oder SUE berichtet.</p> <p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt UE grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### Gesamtraten UE

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Ereignis	GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)
Anzahl Patienten mit mindestens einem	
UE jeglichen Grades	85 (98,8)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	46 (53,5)
SUE	38 (44,2)

<b>Ereignis</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)</b>
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	3 (3,5)
UE, die zur Unterbrechung/Verzögerung der Dosis führten	50 (58,1)
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)
UESI	
CRS	42 (48,8)
ICANS	0 (0,0)
CTLS	0 (0,0)

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.  
Eine Tabelle der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse nach Analysephase findet sich ergänzend in Anhang 4-G.  
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumolyse-syndrom; FL: Follikuläres Lymphom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse***

Von den insgesamt 86 Patienten hatten 98,8 % ein UE jeglichen Grades, 53,5 % ein UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie 44,2 % ein SUE. Bei 3,5 % führten UE zum Behandlungsabbruch und bei keinem Patienten zum Tod.

### **UE von speziellem Interesse**

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

<b>Ereignis</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)</b>
CRS	
UE jeglichen Grades	42 (48,8)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	0 (0,0)
SUE	24 (27,9)
ICANS	
UE jeglichen Grades	0 (0,0)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)

<b>Ereignis</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)</b>
CTLS	
UE jeglichen Grades	0 (0,0)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	0 (0,0)
SUE	0 (0,0)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; FL: Follikuläres Lymphom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

### **Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse**

In der Studie GCT3013-01 wurden insgesamt 42 (48,8 %) CRS-Ereignisse beobachtet. Diese Ereignisse traten ausschließlich innerhalb der ersten acht Wochen auf (vgl. Anhang 4-G). Kein Patient hatte ein CRS-Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  und bei 27,9 % war dieses UESI schwerwiegend.

Bei keinem Patienten wurde ein ICANS berichtet.

Ein CTLS wurde in der Studie bei keinem Patienten beobachtet.

### **Häufige UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (UE nach SOC und PT  $\geq 10$  % der Patienten mit Ereignis oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

<b>Ereignis</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (61,6)
Reaktion an der Injektionsstelle	23 (26,7)
Ermüdung	17 (19,8)
Ödem peripher	12 (14,0)
Fieber	12 (14,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (55,8)
COVID-19	16 (18,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (54,7)

<b>Ereignis</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)</b>
Obstipation	18 (20,9)
Übelkeit	11 (12,8)
Diarrhö	10 (11,6)
Abdominalschmerz	9 (10,5)
Erkrankungen des Immunsystems	43 (50,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	42 (48,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (39,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (38,4)
Husten	14 (16,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (33,7)
Neutropenie	15 (17,4)
Anämie	10 (11,6)
Untersuchungen	28 (32,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26 (30,2)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (27,9)
Kopfschmerzen	12 (14,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (25,6)
Arthralgie	11 (12,8)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (17,4)
Schlaflosigkeit	9 (10,5)
Augenerkrankungen	11 (12,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (12,8)
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; FL: Follikuläres Lymphom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse zu häufigen UE nach SOC und PT***

In der Studie GCT3013-01 hatten 61,6 % der Patienten ein UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Die häufigsten PT waren dabei „Reaktion an der Injektionsstelle“ (26,7 %) und „Ermüdung“ (19,8 %).

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hatten in der Studie 55,8 % der Patienten ein UE. Der häufigste PT war hier „COVID-19“ (18,6 %).

54,7 % der Patienten hatten ein UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Die häufigsten PT waren dabei „Obstipation“ (20,9 %) und „Übelkeit“ (12,8 %).

43 Patienten (50,0 %) hatten ein Ereignis in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, davon hatten 42 Patienten (48,8 %) ein UE in der PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“.

Weitere SOC in denen häufig UE auftraten, waren „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (39,5 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (38,4 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (33,7 %), „Untersuchungen“ (32,6 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (30,2 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (27,9 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (25,6 %).

### Häufige SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-71: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (UE nach SOC und PT  $\geq 5$  % der Patienten mit Ereignis oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Ereignis	GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)
Erkrankungen des Immunsystems	24 (27,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	24 (27,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (18,6)

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.  
FL: Follikuläres Lymphom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Zusammenfassung der Ergebnisse zu häufigen SUE nach SOC und PT

24 Patienten (27,9 %) hatten ein SUE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, davon hatten alle 24 Patienten ein Ereignis in der PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“.

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ hatten in der Studie 16 Patienten (18,6 %) ein SUE.

**Häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (UE nach SOC und PT [ $\geq 5$  % der Patienten mit Ereignis oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm]) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

<b>Ereignis</b>	<b>GCT3013-01 FL (N = 86) n (%)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (23,3)
Neutropenie	14 (16,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (17,4)
Untersuchungen	11 (12,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (7,0)

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 08. Januar 2024.  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FL: Follikuläres Lymphom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

**Zusammenfassung der Ergebnisse zu häufigen UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT**

In der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ hatten in der Studie 20 Patienten (23,3 %) ein schweres UE, davon hatten 14 Patienten (16,3 %) ein schweres UE in dem PT „Neutropenie“.

In der Studie GCT3013-01 hatten 17,4 % der Patienten ein schweres UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

In der SOC „Untersuchungen“ hatten in der Studie 11 Patienten (12,8 %) ein schweres UE, davon hatten 6 Patienten (7,0 %) ein schweres UE in dem PT „Lymphozytenzahl erniedrigt“.

6 Patienten (7,0 %) hatten ein SUE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

#### 4.3.2.3.1.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-73: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen
GCT3013-01	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbericht [38]</li> <li>• Analysen</li> <li>• Studienregistereinträge: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ClinicalTrials.gov (NCT03625037) [39]</li> <li>○ EU-CTR (2017-001748-36) [40]</li> <li>○ WHO-ICTRP (NCT03625037) [41] (EUCTR2017-001748-36-NL) [42]</li> </ul> </li> <li>• Publikation [36, 37]</li> </ul>
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Epcoritamab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien liegt eine relevante Studie vor.

#### Evidenzstufe

Die vorliegende Studie GCT3013-01, die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet wird, entspricht der Evidenzstufe IV. Die Studie ist mit Blick auf den vorliegenden

Versorgungskontext bei mehrfach vorbehandelten FL-Patienten und die verfügbare Evidenz besonders relevant.

### **Studienqualität**

Die herangezogene klinische Studie wurden anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als potenziell hoch zu bewerten.

### **Validität der Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das FL zeigt durch seinen indolenten Charakter in den meisten Fällen einen langfristigen Verlauf. Meist wird es in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und gilt in der Regel besonders in den späteren Therapielinien als nicht heilbar [3]. Der Krankheitsverlauf zeichnet sich durch das erneute Auftreten von weiteren Rezidiven aus. Dabei sinken mit jeder Therapielinie sowohl die Ansprechraten als auch die Remissionsdauern und damit einhergehend die Lebensqualität der Patienten [6, 7, 11]. Das vorrangige Therapieziel für r/r FL-Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien ist es, eine langanhaltende und tiefe Remission zu erreichen [6]. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an innovativen, gut verträglichen und wirksamen Therapien, welche zudem über alle Risikogruppen hinweg, besonders auch bei stark vorbehandelten, bei doppelrefraktären sowie bei POD24-Patienten weiterhin zu einem guten Ansprechen und langen Remissionen führen.

Epcoritamab wird als subkutan verabreichter, bispezifischer Antikörper als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie eingesetzt [1]. Als erster für das FL zugelassener bispezifischer Antikörper, der subkutan verabreicht wird, stellt Epcoritamab für das zugelassene Patientenkollektiv eine große Entlastung dar, da die Verabreichung von Epcoritamab im Vergleich zu anderen innovativen Therapien wenig Zeit in Anspruch nimmt und nicht in spezialisierten Zentren durchgeführt werden muss. Die meisten Patienten bevorzugen eine subkutane Anwendung von monoklonalen Antikörpern im Vergleich zu einer intravenösen Gabe und zeigen somit größere Zufriedenheit mit der Applikationsform [44]. Die einfache und schnelle Handhabung stellt auch für die behandelnden Ärzte einen großen Vorteil, im Vergleich zu anderen Therapien in der Versorgung wie chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien oder auch dem intravenös zu verabreichenden bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab, dar. Durch eine Chemotherapie-freie Anwendung von Epcoritamab werden Chemotherapie-spezifische Nebenwirkungen, welche eine große Belastung für die Patienten bedeuten, und die Akkumulation von Toxizitäten, die insbesondere für Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien ein Problem darstellt, verhindert. Aufgrund einer maximalen Volumengabe von 1 ml wird die Therapiebelastung für die Patienten insgesamt geringgehalten. Gleichzeitig wird durch ein optimiertes Aufdosierungsschema und die frühzeitige Verabreichung der ersten vollen Dosis bereits im ersten Zyklus ein sehr gutes Sicherheitsprofil in Verbindung mit einem schnellen Ansprechen erzielt. Epcoritamab ist eine innovative Therapiealternative für r/r FL-Patienten und führt auch bei diesem stark vorbehandelten Patientenkollektiv zu hohen Ansprechraten. Durch die gute Wirksamkeit verbessert Epcoritamab auch bei Risikopatienten, wie POD24- und doppelrefraktären Patienten, die Aussichten für eine langanhaltende Krankheitskontrolle.

Im vorliegenden Modul 4 A wird der Zusatznutzen von Epcoritamab auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie GCT3013-01, welche die beste verfügbare Evidenz darstellt, für erwachsene

Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien abgeleitet. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epcoritamab wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Nachfolgende Tabelle 4-74 fasst die Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Zulassungsstudie GCT3013-01 für erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien zusammen.

Tabelle 4-74: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie GCT3013-01

<b>Endpunkt<sup>a</sup> GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%) Median [95 %-KI]<sup>b/</sup> Median (Q1; Q3) N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
OS	1 (1,2) NR [NR, NR]	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
PFS	20 (23,3) NR [5,8; NR] 4,1 [2,8; NR] <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Tumoransprechen</b>		
<i>ORR</i>	74 (86,0)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>TTR<sup>c</sup> (Monate)</i>	1,4 (1,4; 1,5) <sup>c</sup>	
<i>DoR (Monate)</i>	14 (18,9) NR [NR; NR] 2,7 [1,4; NR] <sup>d</sup>	

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> <b>GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> <b>Median [95 %-KI]<sup>b/</sup></b> <b>Median (Q1; Q3)</b> <b>N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und</b> <b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<b>Komplettes Ansprechen</b>		
<i>CR</i>	55 (64,0)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>TTCR<sup>c</sup> (Monate)</i>	1,5 (1,4; 2,8) <sup>c</sup>	
<i>DoCR (Monate)</i>	4 (7,3) NR [NR; NR] NR [2,4; NR] <sup>d</sup>	
<b>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS<sup>e,f</sup></b>		
<i>EQ-5D-VAS (Punkte)</i>	6,2 (18,77)	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>e,f</sup></b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym</b>		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>	2,9 (19,51)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>FACT-LymS</i>	2,6 (11,44)	
<i>FACT-G</i>	0,3 (12,75)	
<i>FACT-Lym TOI</i>	2,6 (16,05)	

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> <b>GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> <b>Median [95 %-KI]<sup>b</sup>/</b> <b>Median (Q1; Q3)</b> <b>N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und</b> <b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<i>UE Jeglichen Grades</i>	85 (98,8)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></i>	46 (53,5)	
<i>SUE</i>	38 (44,2)	
<i>UE, die zum</i> <i>Behandlungsabbruch führten</i>	3 (3,5)	
<i>CRS</i>	42 (48,8)	
<i>davon CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></i>	0 (0,0)	
<i>ICANS</i>	0 (0,0)	
<i>CTLS</i>	0 (0,0)	

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> <b>GCT3013-01</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> <b>Median [95 %-KI]<sup>b/</sup></b> <b>Median (Q1; Q3)</b> <b>N = 86</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und</b> <b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<p>a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p>b: Nur für Ereigniszeitanalysen</p> <p>c: Da TTR sowie TTCR deskriptiv ausgewertet wurden, wird hier Median (Q1; Q3) der Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie dargestellt.</p> <p>d: Da der Median nicht erreicht wurde, ist hier zusätzlich das 25 %-Quartil dargestellt.</p> <p>e: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zu Zyklus 9, Tag 1, im Vergleich zu Baseline dargestellt.</p> <p>f: Dieser Endpunkt wird hier unterstützend dargestellt. Es handelt sich um Daten einer Dosierung, die nicht der Zulassung entspricht. Die Baseline-Charakteristika der N=128 hier betrachteten Patienten werden in Anhang 4-G präsentiert.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; 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; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

**Mortalität**

In der Studie GCT3013-01 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse zum dargestellten Datenschnitt bei 1,2 % und das mediane OS wurde nicht erreicht.

**Morbidität**

Das mediane PFS wurde in der Studie GCT3013-01 nicht erreicht.

Unter Epcoritamab zeigte sich in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine Gesamtansprechrare (Overall Response Rate, ORR) von 86,0 %. 64,0 % der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 92,7 % der Patienten andauerte. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug 1,5 Monate.

In der Dosis-Expansionskohorte wurde bei Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten (ermittelt über den EQ-5D-VAS) beobachtet. So betrug die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 gegenüber Baseline 6,2 Punkte.

**Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym zeigte in der Dosis-Expansionskohorte der Studie GCT3013-01 eine stetige Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab für alle in dem Fragebogen enthaltenen Scores. So zeigte sich

exemplarisch für den FACT-Lym Gesamtscore zum Zyklus 9 eine mittlere Veränderung von 2,9 Punkten im Vergleich zu Baseline.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt ist in der betrachteten Studie das Sicherheitsprofil von Epcoritamab (Patienten mit UE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUE und Behandlungsabbruch wegen UE) konsistent mit den bekannten Risiken dieser Wirkstoffklasse.

Bei der spezifischen Verträglichkeit (UESI) zeigte sich, dass keine CRS-Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auftraten, zudem traten die CRS-Ereignisse ausschließlich innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung auf. Von den weiteren präspezifizierten UESI ICANS und CTLS traten jeweils keine Ereignisse auf.

Der Anteil an Patienten, bei dem UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder SUE beobachtet wurde, war – insbesondere im Vergleich zur Versorgung – niedrig. Diese ohnehin niedrigen Raten wurden überwiegend innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung gemessen und fielen in den folgenden Behandlungsphasen stark ab, weshalb bereits von einer hinreichend guten Abbildung der SUE innerhalb der Beobachtungsdauer auszugehen ist.

Zudem gab es unter Epcoritamab nur drei Therapieabbrüche aufgrund von UE. Insgesamt zeigt Epcoritamab ein sehr gutes Sicherheitsprofil ohne UESI mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und mit einer im Vergleich zur Versorgung geringen Anzahl an UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und SUE.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Zulassungsstudie GCT3013-01 schließt Patienten ein, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erzielt werden konnte. Dieses Patientenkollektiv weist deshalb einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen auf. Bei 57,0 % der eingeschlossenen Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär), bei 44,2 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär) und 62,8 % der Patienten waren sowohl refraktär auf eine Therapie mit anti-CD20-Antikörper als auch mit einem alkylierenden Agenz (doppeltrefraktär).

In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach rezidivierenden oder refraktären Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine geschätzte Überlebensrate von 98,8 % gezeigt. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 5,7 Monaten trat lediglich ein OS-Ereignis auf und das mediane OS wurde nicht erreicht. Eine möglichst lange Überlebensdauer – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit r/r FL von großer Bedeutung.

Unter Epcoritamab wurden in der vorliegenden Studie GCT3013-01 hohe Ansprechraten von 86,0 % erreicht. 64 % der Patienten in der Studie zeigten ein CR, welches bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (Median 1,5 Monate) erreicht wurde. Das Erreichen eines CR ist für

Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab gingen in der Zulassungsstudie einher mit einer für die betrachtete Patientenpopulation niedrigen Sterberate von 1,2 %. In der aktuellen Versorgung erreichen die zugelassenen und nicht zellbasierten Therapiealternativen lediglich Ansprechraten von 69 % bis 80 % bzw. Raten des kompletten Ansprechens von 17 % bis 60 % [45-48].

Das in der Studie angewendete drei-stufige Aufdosierungsschema spiegelt sich in dem sehr guten Sicherheitsprofil wider. In dieser Studie traten bei zulassungskonformer Aufdosierung ausschließlich CRS niedrigen Grades auf. Ebenfalls wurden keine ICANS oder CTLs jeglichen Grades verzeichnet. Der Großteil der aufgetretenen CRS entsprach dem Grad 1 (39,5 %) und nur bei 9,3% der Patienten traten CRS von Grad 2 auf. Zusammen mit einer schnellen, subkutanen Verabreichung bei der Behandlung von r/r FL-Patienten mit Epcoritamab führt dies insgesamt zu einer geringen Therapielast bei gleichzeitigem gutem Ansprechen des besonders prekären Patientenkollektivs. Somit konnten im Vergleich zu den aktuell zugelassenen Immuntherapien durch das drei-stufige Aufdosierungsschema unter Epcoritamab das klinisch relevante Auftreten von CRS Grad  $\geq 3$  gänzlich vermieden werden.

Weiterhin zeigte sich bei Patienten unter Epcoritamab-Therapie in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie eine stetige Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie, welche mit den patientenberichteten und validierten Fragebögen EQ-5D-VAS bzw. FACT-Lym ermittelt wurden.

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch zwei oder auch mehr etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine weitere neue hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe Ansprechraten und bei 64 % der Patienten ein CR erzielt, welche sehr schnell erreicht werden. Dieses hohe Ansprechen ging einher mit einer insgesamt geringen Sterberate von 1,2 % sowie einer stetigen Verbesserung des Gesundheitszustandes und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie. Es zeigt sich unter Epcoritamab anhand des drei-stufigen Aufdosierungsschema mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie die Schwere der Erkrankung eine sehr gute Verträglichkeit.

Basierend auf den formalen Vorgaben des G-BA lässt sich anhand der derzeit bestverfügbaren Evidenz der Zusatznutzen von Epcoritamab zur Behandlung des FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie nicht abbilden. AbbVie leitet daher entsprechend den Vorgaben **keinen Zusatznutzen** für Epcoritamab ab. Dennoch bietet Epcoritamab, wie in diesem Dossier dargelegt, für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	Zusatznutzen nicht belegt.
FL: Follikuläres Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Fall von Epcoritamab erfolgt die Bewertung basierend auf der nicht kontrollierten Zulassungsstudie GCT3013-01, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt sind. Die vorliegende Studie stellt die beste verfügbare Evidenz dar. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die Ergebnisse verfügbar sind, wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht identifiziert.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-342. 2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand April 2023.
4. BeiGene Germany GmbH. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib), Stand: April 2024.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 03.07.2024]
6. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/033OL. Stand Juni 2020.
7. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):74.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Abschlussbericht N17-02). 2019. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/n17-02\\_allogene-](https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-)

- stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl\_abschlussbericht\_v1-0.pdf.  
[Zugriff am: 03.07.2024]
9. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Annals of Oncology*. 2008;19(3):570-6.
  10. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
  11. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753-9.
  12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-scientific-guideline>. [Zugriff am: 03.07.2024]
  13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
  14. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 15.07.2024]
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22\\_Wortprotokoll\\_Ribociclib\\_D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
  16. Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A, et al. Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):552-60.
  17. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
  18. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen\\_D-633.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen_D-633.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_D-827.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-831.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Mosunetuzumab. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5840/2022-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Mosunetuzumab\\_D-825.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5840/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Mosunetuzumab_D-825.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Ibrutinib\\_AB.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ibrutinib_AB.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
24. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
25. EuroQol Research Foundation (EuroQol). EQ-5D-5L User Guide, Version 3.0. 2019.
26. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma.* 2013.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0. 2023. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Obinutuzumab-D-305.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-530.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdf). [Zugriff am: 03.07.2024]
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2: Nutzenbewertung von

- Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). [Zugriff am: 15.07.2024]
32. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-38.
  33. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.
  34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 20. Februar 2024). 2024.
  35. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2) - Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016.
  36. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;398(10306):1157-69.
  37. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024.
  38. Genmab. GCT3013-01: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. Primary Completion Interim Clinical Study Report (Optimization Part – iNHL Cohort). 2024.
  39. ClinicalTrials.gov. NCT03625037 - Titel: First-in-Human (FIH) Trial in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma (EPCORE™ NHL-1). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03625037>. [Zugriff am: 03.07.2024]
  40. EU-CTR. 2017-001748-36 - Titel: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001748-36>. [Zugriff am: 03.07.2024]
  41. WHO-ICTRP. NCT03625037 - Titel: A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03625037>. [Zugriff am: 03.07.2024]
  42. WHO-ICTRP. EUCTR2017-001748-36-NL - Titel: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-001748-36-NL>. [Zugriff am: 03.07.2024]
  43. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Datenbankabfrage. Stand der Daten: 13. September 2022. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 02.07.2024]
  44. Rummel M, Kim TM, Aversa F, Brugger W, Capochiani E, Plenteda C, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with

- untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol.* 2017;28(4):836-42.
45. Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Caballero MD, Gadeberg O, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3467-74.
  46. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188-99.
  47. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2259-66.
  48. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mosunetuzumab (Lunsumio®) Modul 4A. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5838/2022\\_06\\_20\\_Modul4A\\_Mosunetuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5838/2022_06_20_Modul4A_Mosunetuzumab.pdf) [Zugriff am: 03.07.2024]
  49. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association.* 2006;94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind im Folgenden dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2022 November 17	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2024 July 02	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [49] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1.	exp epcoritamab/ or (epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20).mp. or 2134641-34-0.rn.	305
2.	exp follicular lymphoma/	22229
3.	(folli* lymphom* or lymphom* folli* or nodul* lymphom* or folli* cent* lymphom* or folli* cent* cell lymphom* or FL or Brill Symmers Disease).mp.	68637
4.	2 or 3	68637
5.	1 and 4	120
6.	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2396507
7.	5 and 6	11

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 17, 2022	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to July 02, 2024;	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [49] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	50
2.	exp Lymphoma, Follicular/	7144
3.	(folli* lymphom* or lymphom* folli* or nodul* lymphom* or folli* cent* lymphom* or folli* cent* cell lymphom* or FL or Brill Symmers Disease).mp.	34251
4.	2 or 3	34251
5.	1 and 4	14
6.	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1195283
7.	5 and 6	2

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024	
<b>Zeitsegment</b>	June 2024	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	26
2.	exp Lymphoma, Follicular/	453
3.	(folli* lymphom* or lymphom* folli* or nodul* lymphom* or folli* cent* lymphom* or folli* cent* cell lymphom* or FL or Brill Symmers Disease).mp.	3630
4.	2 or 3	3630
5.	1 and 4	18

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind im Folgenden dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2022 November 17	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2024 July 02	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1.	exp epcoritamab/ or (epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20).mp. or 2134641-34-0.rn.	305
2.	exp follicular lymphoma/	22229
3.	(folli* lymphom* or lymphom* folli* or nodul* lymphom* or folli* cent* lymphom* or folli* cent* cell lymphom* or FL or Brill Symmers Disease).mp.	68637
4.	2 or 3	68637
5.	1 and 4	120

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

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 17, 2022	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to July 02, 2024;	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	50
2.	exp Lymphoma, Follicular/	7144
3.	(folli* lymphom* or lymphom* folli* or nodul* lymphom* or folli* cent* lymphom* or folli* cent* cell lymphom* or FL or Brill Symmers Disease).mp.	34251
4.	2 or 3	34251
5.	1 and 4	14

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022; EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 16, 2022; EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews – Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024	
<b>Zeitsegment</b>	June 2024; 2005 to July 3, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	26
2.	(folli* lymphom* or lymphom* folli* or nodul* lymphom* or folli* cent* lymphom* or folli* cent* cell lymphom* or FL or Brill Symmers Disease).mp.	3809
3.	1 and 2	18

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/">www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	epcoritamab OR GEN3013 OR duobody-CD3xCD20
<b>Treffer</b>	27

<b>Studienregister</b>	European Union Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/">www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024
<b>Suchstrategie</b>	epcoritamab OR GEN3013 OR (duobody CD3xCD20) OR (2134641-34-0)
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialssearch.who.int/">https://trialssearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Epcoritamab OR GEN3013 OR 2134641-34-0 OR duobody CD3xCD20
<b>Treffer</b>	40

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/">www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	epcoritamab OR GEN3013 OR duobody-CD3xCD20
<b>Treffer</b>	27

<b>Studienregister</b>	European Union Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/">www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024
<b>Suchstrategie</b>	epcoritamab OR GEN3013 OR (duobody CD3xCD20) OR (2134641-34-0)
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialssearch.who.int/">https://trialssearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03. Juli 2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Epcoritamab OR GEN3013 OR 2134641-34-0 OR duobody CD3xCD20
<b>Treffer</b>	40

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT03625037	A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-26. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03625037">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03625037</a>	A5 anderer Studientyp
2.	NCT04358458	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2a Dose Escalation Trial With Dose Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04358458">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04358458</a>	A5 anderer Studientyp
3.	NCT04542824	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04542824">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04542824</a>	A5 anderer Studientyp
4.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541</a>	A1 andere Population
5.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04628494">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04628494</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04663347">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04663347</a>	A5 anderer Studientyp
7.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05201248">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05201248</a>	A5 anderer Studientyp
8.	NCT05206357	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206357">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206357</a>	A1 andere Population
9.	NCT05283720	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720</a>	A5 anderer Studientyp
10.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05409066">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05409066</a>	A2 andere Intervention
11.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05451810">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05451810</a>	A5 anderer Studientyp
12.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976</a>	A1 andere Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05660967">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05660967</a>	A1 andere Population
14.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05692050">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05692050</a>	A5 anderer Studientyp
15.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 5-25. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05733650">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05733650</a>	A1 andere Population
16.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05783609">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05783609</a>	A5 anderer Studientyp
17.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05791409">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05791409</a>	A1 andere Population
18.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ClinicalTrials.gov. 9-04. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848765">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848765</a>	A2 andere Intervention
19.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852717">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852717</a>	A2 andere Intervention
20.	NCT06045247	Phase 2 Trial of Epcoritamab in Combination With Rituximab-mini CVP for Older Unfit/Frail Patients or Anthracycline-Ineligible Adult Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06045247">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06045247</a>	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT06112847	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Lenalidomide (E-Len) in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112847">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112847</a>	A1 andere Population
22.	NCT06191744	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Epcoritamab + Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to Chemoimmunotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma (EPCORE™FL-2). ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191744">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191744</a>	A1 andere Population
23.	NCT06238648	Multicenter, Randomized Phase II Study of Epcoritamab for Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas Achieving a Partial Response After CD19-Directed CAR-T Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06238648">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06238648</a>	A1 andere Population
24.	NCT06287398	A Trial to Assess the Safety and Efficacy of Epcoritamab-containing Combination Salvage Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation and Epcoritamab Consolidation in Patients With Relapsed Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287398">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287398</a>	A2 andere Intervention
25.	NCT06414148	A Phase II Open-Label, Multi-Centre Study of Minimal Residual Disease-Directed Consolidation With Epcoritamab or Epcoritamab-Lenalidomide-Rituximab Post Anti-CD19 CAR TCell Therapy for Large B-Cell Lymphoma (EpLCART). ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06414148">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06414148</a>	A1 andere Population
26.	NCT06447376	Pilot Safety-feasibility Study of Cytokine Release Syndrome Prophylaxis and Treatment With Siltuximab Prior to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06447376">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06447376</a>	A1 andere Population
27.	NCT06458439	Phase IIa Trial to Evaluate Epcoritamab Administered Before and After CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06458439">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06458439</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
28.	2017-001748-36	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of	A5 anderer

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001748-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001748-36</a>	Studientyp
29.	2019-002752-16	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16</a>	A5 anderer Studientyp
30.	2020-000848-57	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57</a>	A1 andere Population
31.	2020-003016-27	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27</a>	A1 andere Population
32.	2020-000845-15	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15</a>	A5 anderer Studientyp
33.	2021-004555-16	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16</a>	A1 andere Population
34.	2021-005725-24	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35.	2021-000169-34	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000169-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000169-34</a>	A2 andere Intervention
36.	2021-000168-31	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31</a>	A1 andere Population
37.	2021-005744-29	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29</a>	A1 andere Population
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
38.	NCT03625037	A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625037">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625037</a>	A5 anderer Studientyp
39.	EUCTR2017-001748-36-NL	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma - First-in-Human (FIH) Trial in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001748-36-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001748-36-NL</a>	A5 anderer Studientyp
40.	EUCTR2019-002752-16-DK	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-DK</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	EUCTR2019-002752-16-ES	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-ES</a>	A5 anderer Studientyp
42.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628494">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628494</a>	A1 andere Population
43.	EUCTR2020-003016-27-DE	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DE</a>	A1 andere Population
44.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663347">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663347</a>	A5 anderer Studientyp
45.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201248">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201248</a>	A5 anderer Studientyp
46.	EUCTR2021-004555-16-ES	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms - Mature B-cell Neoplasms: Phase 1 Study of Epcoritamab in Pediatric Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES</a>	A1 andere Population
47.	EUCTR2021-005725-24-ES	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES</a>	
48.	EUCTR2021-005725-24-NL	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-NL</a>	A5 anderer Studientyp
49.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05409066">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05409066</a>	A2 andere Intervention
50.	EUCTR2021-000169-34-SE	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1) - EPCORE™ FL-1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-SE</a>	A2 andere Intervention
51.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05451810">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05451810</a>	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578976">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578976</a>	A1 andere Population
53.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660967">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660967</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="#">5660967</a>	
54.	EUCTR2021-005744-29-FR	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA - EPCORE™ DLBCL-3. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-FR</a>	A1 andere Population
55.	EUCTR2021-005744-29-IT	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA - EPCORE™ DLBCL-3. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-IT</a>	A1 andere Population
56.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692050">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692050</a>	A5 anderer Studientyp
57.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733650">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733650</a>	A1 andere Population
58.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05783609">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05783609</a>	A5 anderer Studientyp
59.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791409">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791409</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05848765">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05848765</a>	A2 andere Intervention
61.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852717">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852717</a>	A2 andere Intervention
62.	NCT06045247	Phase 2 Trial of Epcoritamab in Combination With Rituximab-mini CVP for Older Unfit/Frail Patients or Anthracycline-Ineligible Adult Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045247">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045247</a>	A5 anderer Studientyp
63.	NCT06112847	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Lenalidomide (E-Len) in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112847">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112847</a>	A1 andere Population
64.	NCT06191744	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Epcoritamab + Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to Chemoimmunotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma (EPCORE™FL-2). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06191744">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06191744</a>	A1 andere Population
65.	NCT06238648	Multicenter, Randomized Phase II Study of Epcoritamab for Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas Achieving a Partial Response After CD19-Directed CAR-T Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06238648">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06238648</a>	A1 andere Population
66.	NCT06287398	A Trial to Assess the Safety and Efficacy of Epcoritamab-containing Combination Salvage Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation and Epcoritamab Consolidation in Patients With Relapsed Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287398">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287398</a>	
67.	NCT06414148	A Phase II Open-Label, Multi-Centre Study of Minimal Residual Disease-Directed Consolidation With Epcoritamab or Epcoritamab-Lenalidomide-Rituximab Post Anti-CD19 CAR TCell Therapy for Large B-Cell Lymphoma (EpLCART). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06414148">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06414148</a>	A1 andere Population
68.	NCT06447376	Pilot Safety-feasibility Study of Cytokine Release Syndrome Prophylaxis and Treatment With Siltuximab Prior to Epcoritamab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06447376">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06447376</a>	A1 andere Population
69.	NCT06458439	Phase IIa Trial to Evaluate Epcoritamab Administered Before and After CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphomas. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06458439">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06458439</a>	A1 andere Population
70.	ACTRN12623000620628	NHL38 Epc-Sandwich: A phase II multicentre, single arm, open-label trial of epcoritamab-containing combination salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation and epcoritamab consolidation in patients with relapsed large B-cell lymphoma.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000620628">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000620628</a>	A1 andere Population
71.	JPRN-jRCT2011220044	[M22-132] Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011220044">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011220044</a>	A1 andere Population
72.	JPRN-jRCT2041220067	[M20-429] A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220067">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220067</a>	A5 anderer Studientyp
73.	JPRN-jRCT2080225312	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody-CD3XCD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphoma (B-NHL) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225312">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225312</a>	
74.	NL-OMON53434	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - M20-621. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53434">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53434</a>	A1 andere Population
75.	NL-OMON53475	Phase 1b/2, Open Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - M22-132. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53475">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53475</a>	A1 andere Population
76.	NL-OMON54027	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator*s Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - GCT3013-05. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54027">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54027</a>	A1 andere Population
77.	NL-OMON55930	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE* FL-1) - M20-638. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55930">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55930</a>	A2 andere Intervention

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
78.	NCT04358458	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2a Dose Escalation Trial With Dose Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04358458">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04358458</a>	A2 andere Intervention
79.	NCT04542824	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04542824">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04542824</a>	A2 andere Intervention
80.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541</a>	A1 andere Population
81.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04628494">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04628494</a>	A1 andere Population
82.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04663347">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04663347</a>	A7 anderer Publikationstyp
83.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05201248">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05201248</a>	A7 anderer Publikationstyp
84.	NCT05206357	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206357">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206357</a>	
85.	NCT05283720	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720</a>	A2 andere Intervention
86.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05409066">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05409066</a>	A1 andere Population
87.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05451810">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05451810</a>	A7 anderer Publikationstyp
88.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976</a>	A1 andere Population
89.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05660967">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05660967</a>	A1 andere Population
90.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05692050">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05692050</a>	A5 falscher Studientyp
91.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 5-25. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05733650">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05733650</a>	A5 falscher Studientyp
92.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 03.07.2024].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05783609">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05783609</a>	
93.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05791409">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05791409</a>	A1 andere Population
94.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ClinicalTrials.gov. 9-04. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848765">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848765</a>	A2 andere Intervention
95.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852717">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852717</a>	A1 andere Population
96.	NCT06045247	Phase 2 Trial of Epcoritamab in Combination With Rituximab-mini CVP for Older Unfit/Frail Patients or Anthracycline-Ineligible Adult Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06045247">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06045247</a>	A1 andere Population
97.	NCT06112847	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Lenalidomide (E-Len) in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112847">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112847</a>	A1 andere Population
98.	NCT06191744	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Epcoritamab + Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to Chemoimmunotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma (EPCORE™FL-2). ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191744">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191744</a>	A1 andere Population
99.	NCT06238648	Multicenter, Randomized Phase II Study of Epcoritamab for Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas Achieving a Partial Response After CD19-Directed CAR-T Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06238648">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06238648</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
100.	NCT06287398	A Trial to Assess the Safety and Efficacy of Epcoritamab-containing Combination Salvage Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation and Epcoritamab Consolidation in Patients With Relapsed Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287398">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287398</a>	A1 andere Population
101.	NCT06414148	A Phase II Open-Label, Multi-Centre Study of Minimal Residual Disease-Directed Consolidation With Epcoritamab or Epcoritamab-Lenalidomide-Rituximab Post Anti-CD19 CAR TCell Therapy for Large B-Cell Lymphoma (EpLCART). ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06414148">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06414148</a>	A1 andere Population
102.	NCT06447376	Pilot Safety-feasibility Study of Cytokine Release Syndrome Prophylaxis and Treatment With Siltuximab Prior to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06447376">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06447376</a>	A2 andere Intervention
103.	NCT06458439	Phase IIa Trial to Evaluate Epcoritamab Administered Before and After CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06458439">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06458439</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
104.	2019-002752-16	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16</a>	A2 andere Intervention
105.	2020-000848-57	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57</a>	A1 andere Population
106.	2020-003016-27	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
107.	2020-000845-15	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15</a>	A7 anderer Publikationstyp
108.	2021-004555-16	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16</a>	A1 andere Population
109.	2021-005725-24	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24</a>	A2 andere Intervention
110.	2021-000169-34	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000169-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000169-34</a>	A1 andere Population
111.	2021-000168-31	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31</a>	A1 andere Population
112.	2021-005744-29	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3xCD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
113.	EUCTR2019-002752-16-DK	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-DK</a>	A2 andere Intervention
114.	EUCTR2019-002752-16-ES	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-ES</a>	A2 andere Intervention
115.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628494">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628494</a>	A1 andere Population
116.	EUCTR2020-003016-27-DE	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DE</a>	A1 andere Population
117.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663347">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663347</a>	A7 anderer Publikationstyp
118.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201248">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201248</a>	A7 anderer Publikationstyp
119.	EUCTR2021-004555-16-ES	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms - Mature B-cell Neoplasms: Phase 1 Study of Epcoritamab in Pediatric Patients.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES</a>	
120.	EUCTR2021-005725-24-ES	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES</a>	A2 andere Intervention
121.	EUCTR2021-005725-24-NL	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-NL</a>	A2 andere Intervention
122.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05409066">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05409066</a>	A1 andere Population
123.	EUCTR2021-000169-34-SE	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1) - EPCORE™ FL-1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-SE</a>	A1 andere Population
124.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05451810">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05451810</a>	A7 anderer Publikationstyp
125.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578976">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578976</a>	
126.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660967">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660967</a>	A1 andere Population
127.	EUCTR2021-005744-29-FR	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA - EPCORE™ DLBCL-3. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-FR</a>	A1 andere Population
128.	EUCTR2021-005744-29-IT	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA - EPCORE™ DLBCL-3. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005744-29-IT</a>	A1 andere Population
129.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692050">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692050</a>	A5 falscher Studientyp
130.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733650">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733650</a>	A5 falscher Studientyp
131.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05783609">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05783609</a>	A1 andere Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791409">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791409</a>	A1 andere Population
133.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05848765">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05848765</a>	A2 andere Intervention
134.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852717">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852717</a>	A1 andere Population
135.	NCT06045247	Phase 2 Trial of Epcoritamab in Combination With Rituximab-mini CVP for Older Unfit/Frail Patients or Anthracycline-Ineligible Adult Patients With Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045247">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045247</a>	A1 andere Population
136.	NCT06112847	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Lenalidomide (E-Len) in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112847">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112847</a>	A1 andere Population
137.	NCT06191744	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Epcoritamab + Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to Chemoimmunotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma (EPCORE™FL-2). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06191744">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06191744</a>	A1 andere Population
138.	NCT06238648	Multicenter, Randomized Phase II Study of Epcoritamab for Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas Achieving a Partial Response After CD19-Directed CAR-T Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06238648">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06238648</a>	
139.	NCT06287398	A Trial to Assess the Safety and Efficacy of Epcoritamab-containing Combination Salvage Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation and Epcoritamab Consolidation in Patients With Relapsed Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287398">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06287398</a>	A1 andere Population
140.	NCT06414148	A Phase II Open-Label, Multi-Centre Study of Minimal Residual Disease-Directed Consolidation With Epcoritamab or Epcoritamab-Lenalidomide-Rituximab Post Anti-CD19 CAR TCell Therapy for Large B-Cell Lymphoma (EpLCART). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06414148">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06414148</a>	A1 andere Population
141.	NCT06447376	Pilot Safety-feasibility Study of Cytokine Release Syndrome Prophylaxis and Treatment With Siltuximab Prior to Epcoritamab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06447376">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06447376</a>	A2 andere Intervention
142.	NCT06458439	Phase IIa Trial to Evaluate Epcoritamab Administered Before and After CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphomas. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06458439">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06458439</a>	A1 andere Population
143.	ACTRN12623000620628	NHL38 Epc-Sandwich: A phase II multicentre, single arm, open-label trial of epcoritamab-containing combination salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation and epcoritamab consolidation in patients with relapsed large B-cell lymphoma.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000620628">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000620628</a>	A1 andere Population
144.	JPRN-jRCT2011220044	[M22-132] Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011220044">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011220044</a>	A1 andere Population
145.	JPRN-jRCT2041220067	[M20-429] A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220067">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220067</a>	
146.	JPRN-jRCT2080225312	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody-CD3XCD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225312">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225312</a>	A2 andere Intervention
147.	NL-OMON53434	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - M20-621. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53434">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53434</a>	A1 andere Population
148.	NL-OMON53475	Phase 1b/2, Open Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - M22-132. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53475">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53475</a>	A1 andere Population
149.	NL-OMON54027	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator*s Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - GCT3013-05. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54027">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54027</a>	A1 andere Population
150.	NL-OMON55930	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE* FL-1) - M20-638. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.07.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55930">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55930</a>	A2 andere Intervention

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GCT3013-01

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine Phase-I/II-, offene, multizentrische, Dosisfindungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bei Patienten mit rezidivierendem, progressivem oder refraktärem B-Zell-Lymphom.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multizentrische, Phase-I/II-Studie. Die Studie umfasste eine Dosisfindungsphase, eine Dosis-Expansionsphase sowie eine Dosis-Optimierungsphase. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, gibt es kein Zuteilungsverhältnis.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 – 4</u></p> <p>Enthalten keine relevanten Änderungen für die Dosis-Expansionsphase der Studie.</p> <p><u>Amendment 5 (4. November 2019)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rationale, Studiendesign, Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien, statistische Analyse, Sicherheit und weitere Abschnitte des Prüfplans wurden für die Dosis-Expansionsphase aktualisiert.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass es sich bei den Enden der Behandlungsbesuchen und den Follow-up-Besuchen um separate Besuche handelt. Patienten, die die Behandlung aus irgendeinem Grund abbrechen, erhielten vier Wochen nach der letzten Epcoritamab-Dosis einen Safety-Follow-up-Besuch. Wenn Patienten innerhalb von vier Wochen nach der letzten Epcoritamab-Dosis eine neue Antilymphomtherapie begannen, wurde der Safety-Follow-up-Besuch vor der neuen Therapie durchgeführt. Umbenennung nach dem Safety-Follow-up-Besuch in Überlebensstatus statt Gesamtüberleben.</li> <li>• Frühere Krebstherapien, die der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie erhalten hat, sind im entsprechenden Abschnitt des elektronischen Formulars für Fallberichte beim Screening anzugeben.</li> </ul> <p><u>Amendment 6 (8. Juni 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zeitraum für die Berichterstattung der Sicherheit wurde für die Dosis-Expansionsphase auf 60 Tage nach der letzten Dosis von Epcoritamab erhöht.</li> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Dosis-Expansionsphase überarbeitet.</li> <li>• Patienten, die eine erfolgreiche Hepatitis-C-Behandlung erhalten haben, können an der Studie teilnehmen, wenn keine HCV-RNA nachweisbar ist.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Krankenhausaufenthalt war nach der ersten vollen Dosis Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 15) für mindestens 24 Stunden notwendig und vorgesehen. Der Zeitraum für die Steroidprophylaxe wurde für die ersten Dosen von Epcoritamab von drei auf vier aufeinanderfolgende Tage (Tage 1 bis 4) verlängert. Es wurde hinzugefügt, dass nach Ermessen des Prüfarztes die erforderliche tägliche Steroiddosis von 100 mg auf 80 mg reduziert werden kann, um mögliche Nebenwirkungen einer hochdosierten Steroidverabreichung abzumildern.</li> <li>• Für die Dosis-Expansionsphase wurde beim Screening eine Knochenmarksbiopsie vorgeschrieben, um die Beteiligung des Knochenmarks festzustellen.</li> <li>• Begründung für die Verwendung der für die Phase-II empfohlenen Dosis in der Dosis-Expansionsphase wurde eingefügt.</li> <li>• PRO-Bewertungen wurden für die Dosis-Expansionsphase hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Amendment 7 (23. September 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Kohorte von Patienten mit MCL wurde in die Dosis-Expansionsphase der Studie aufgenommen und das Studiendesign, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Endpunkte, die statistische Analyse und andere relevante Abschnitte des Prüfplans aktualisiert.</li> <li>• Dauer des CR (DoCR) wurde zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt, um den Endpunkt „Weitere Bewertung der klinischen Wirksamkeit anhand der Lugano-Kriterien“ zu unterstützen.</li> <li>• Bestimmung der CR-Rate durch LYRIC, bewertet durch IRC und Bestimmung der DoCR durch LYRIC, bewertet durch IRC, wurde zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt, um den Endpunkt „Weitere Bewertung der klinischen Wirksamkeit anhand der Lugano-Kriterien“ zu unterstützen.</li> <li>• Der Endpunkt MRD-Status durch Nachweis von Gensequenzen von Krebszellen wurde in Rate der MRD-Negativität geändert.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass der Sponsor nach Beendigung (oder Abschluss) der Studie alles in seiner Macht Stehende tun muss, um den Studienteilnehmern, die einen potenziellen Nutzen von der Behandlung haben, nach der Studie Zugang zu Epcoritamab zu gewähren.</li> <li>• Die Kriterien für die Dosisänderung (Dosisverzögerung und Absetzen) der Dosis-Expansionsphase wurden geändert, um die Ergebnisse der laufenden Studie einzubeziehen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung über eine echte Progression im Gegensatz zu einer Pseudoprogression/einem Aufflackern des Tumors</li> <li>• Anhang zur Einstufung und Verwaltung von ICANS hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Amendment 9 (7. Juli 2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie wurde um eine separate Dosis-Optimierungsphase ergänzt, um alternative Dosisstufen von Epcoritamab bei Patienten mit DLBCL, FL Grad 1-3A, und MCL zu untersuchen.</li> <li>• Zusätzliche Empfehlung für intravenöse und orale Flüssigkeitszufuhr vor und nach jeder Epcoritamab-Verabreichung während des ersten Zyklus</li> <li>• Klärung des Zeitpunkts und der Wahl der prophylaktischen Kortikosteroidbehandlung</li> <li>• Die folgenden Einschlusskriterien wurden aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überarbeitung der Mindestanforderungen an den ECOG-PS für MCL-Patienten</li> <li>○ Überarbeitete Anforderungen an die Lymphozytenzahl für Patienten mit MCL</li> <li>○ Zusätzliche Anforderung, dass die Patienten eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten unter SOC-Behandlung haben müssen.</li> <li>○ Zusätzliche Anforderung, dass die Probanden Zugang zu Intensivpflege zur Behandlung von CRS-Symptomen haben müssen.</li> </ul> </li> <li>• Anweisungen zur Impfung gegen SARS-CoV-2 während der Studie hinzugefügt</li> <li>• Zusätzliche Behandlungsanforderungen für die Behandlung von COVID-19-Infektionen</li> <li>• Überarbeitete Anweisungen für die Verwaltung von CRS-Ereignissen</li> <li>• Überarbeitete Behandlungsrichtlinien für ICANS auf der Grundlage der ASTCT-Leitlinien</li> <li>• Text hinzugefügt, um zu bestätigen, dass im Falle einer febrilen Neutropenie die Verwendung von Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor obligatorisch ist.</li> <li>• Erklärung eingefügt, dass nur SUE, die vom Prüfer als mit Epcoritamab zusammenhängend beurteilt werden, nach der Sicherheitsbeobachtung gemeldet werden sollten.</li> </ul> <p><u>Amendment 10 (9. Mai 2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stichprobengröße der Dosis-Optimierungskohorte wurde auf 80 erhöht.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obligate Hospitalisierung wurde während des Repriming-Zyklus in allen Kohorten entfernt.</li> </ul> <p><u>Amendment 11 (31. Oktober 2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevanten Änderungen für die Dosis-Expansionskohorte oder Dosis-Optimierungskohorte</li> </ul> <p><u>Amendment 12 (08. Januar 2024)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anweisung entfernt, wonach Patienten auch bei Visiten, zu denen sie nicht eingewiesen werden mussten, nach Verabreichung von Epcoritamab noch zwei Stunden am Verabreichungsort verbleiben mussten.</li> <li>• PRO als explorativen Endpunkt in der Dosis-Optimierungskohorte hinzugefügt</li> </ul> <p><u>Amendment 13 (31. Januar 2024)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevanten Änderungen für die Dosis-Expansionskohorte oder Dosis-Optimierungskohorte</li> </ul> <p><u>Amendment 14 (17. April 2024)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des Studienteils MCL-OPT-Arm-C2, welcher in einer vorherigen Protokollversion hinzugefügt wurde. Dieser Studienteil wurde nie umgesetzt, da für die Studie das Rekrutierungsziel erreicht wurde. Zum Zeitpunkt der Entfernung waren keine Patienten in den Studienteil eingeschlossen. Eine Aktualisierung der Beschreibung des MCL-OPT-Arm-C wurde beibehalten, um sicherzustellen, dass der Arm in der Studie angemessen vertreten ist.</li> </ul> <p><u>Statistische Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der geringen Inzidenz von ADA wurden in dieser Studie keine geplanten Bewertungen neutralisierender Antikörper durchgeführt.</li> <li>• Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um festzustellen, ob COVID-19-assoziierte Todesfälle die beobachtete DoR, das PFS oder das OS beeinflussen könnten.</li> <li>• Zusätzliche explorative Analysen wurden durchgeführt, um die Häufigkeit von spät auftretenden unerwünschten Ereignissen in 12-Wochen-Zeiträumen nach 36 Wochen zu untersuchen.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Dosisfindungsphase</b></p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient muss 18 Jahre oder älter sein.</li> <li>2. Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplasie gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder WHO-Klassifikation 2008: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) DLBCL; de novo oder transformiert</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>b) Hochgradiges B-Zell-Lymphom nach Swerdlow et al., 2016)</li> <li>c) Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom</li> <li>d) FL</li> <li>e) MCL</li> <li>f) Kleines lymphozytäres Lymphom</li> <li>g) MZL (nodal, extranodal oder mukosaassoziiert)</li> </ul> <p>3. Rezidivierende, progrediente und/oder refraktäre Erkrankung nach Cheson et al., 2007 nach Behandlung mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab) möglicherweise in Kombination mit einer Chemotherapie und/oder rezidivierend nach autologer Stammzellrettung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patienten müssen alle Standardtherapieoptionen ausgeschöpft haben oder für diese nicht in Frage kommen.</li> <li>b) Bei Patienten mit indolentem Lymphom (FL, MZL oder kleines lymphatisches Lymphom) muss aufgrund von Symptomen und/oder Krankheitslast eine Behandlung eingeleitet werden.</li> </ul> <p>4. Dokumentation einer CD20+ reifen B-Zell-Neoplasie auf der Grundlage eines repräsentativen pathologischen Befundes</p> <p>5. Mindestens ein messbarer Tumorherd auf der Grundlage von CT (oder MRT) mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse &gt; 1,5 cm und einer kurzen Achse &gt; 1,0 cm oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse &gt; 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm. Zusätzlich muss eine FDG-PET-Untersuchung eine positive Läsion zeigen, die mit den in der CT oder MRT definierten anatomischen Tumorherden kompatibel ist.</p> <p>6. ECOG-PS von 0, 1 oder 2</p> <p>7. Lymphozytenzahl &lt; 5 × 10<sup>9</sup>/l</p> <p>8. Thrombozytenzahl von ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/l</p> <p>9. Hämoglobinlevel ≥ 9 g/dl (≥ 5,6 mmol/l) mit oder ohne Transfusion</p> <p>10. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,0 × 10<sup>9</sup>/l; Wachstumsfaktorunterstützung bei Beteiligung des Knochenmarks erlaubt.</p> <p>11. Mindestens vier Wochen zwischen der letzten Dosis einer nicht konjugierten anti-CD20-Targeting-Therapie und der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>12. Mindestens zwölf Wochen zwischen der letzten Dosis einer radioaktiven, konjugierten oder toxinkonjugierten Therapie und der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>13. Mindestens vier Wochen zwischen der letzten Dosis eines investigativen monoklonalen Antikörpers, einer investigativen Chemotherapie oder einer anderen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>investigativen Krebstherapie und der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>14. Abklingen der Toxizitäten der vorangegangenen Therapie auf einen Grad, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie nicht kontraindiziert.</p> <p>15. Wenn zum Zeitpunkt des Screenings eine Glukokortikoid-Behandlung durchgeführt wird, muss die Behandlung reduziert werden auf ein Maximum von 25 mg täglich in den letzten 14 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab.</p> <p>16. Vor der ersten Dosis von Epcoritamab und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, muss eine Frau entweder:</p> <p>a) Nicht im gebärfähigen Alter sein*: prämenarchisch, postmenopausal (&gt; 45 Jahre mit Amenorrhoe seit mindestens zwölf Monaten oder in jedem Alter mit Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten und einem Serumspiegel des follikelstimulierenden Hormons [FSH] von &gt; 40 IU/l oder mIU/ml); dauerhaft sterilisiert (z. B. bilateraler Eileiterverschluss, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie); oder anderweitig unfähig einer Schwangerschaft sein.</p> <p>b) Im gebärfähigen Alter sein: Eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anwenden (gemäß der Definition der European Union Clinical Trial Facilitation Group) in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften über die Anwendung von Verhütungsmethoden bei Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen: z. B. die bewährte Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten kombinierten, hormonellen Verhütungsmitteln; Einsetzen eines Intrauterinpressars (IUD) oder Intrauterinsystems (IUS); Sterilisation des männlichen Partners; echte Abstinenz.</p> <p>*Wenn sich das Gebärpotenzial nach Beginn der Studie ändert (z. B. wenn eine Frau, die nicht heterosexuell aktiv ist, aktiv wird; bei einer prämenarchalen Frau tritt die Menarche ein), muss eine Frau eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anwenden.</p> <p>17. Ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten, eine Barrieremethode der Geburtenkontrolle, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, zu nutzen.</p> <p>18. Frauen müssen sich verpflichten, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der ersten Dosis von Epcoritamab keine Eizellen (Eizellen, Oozyten) zum Zwecke der künstlichen Befruchtung zu spenden. Männer dürfen während der Studie und bis zu zwölf Monate nach</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Dosis von Epcoritamab keine Spermien spenden.</p> <p>19. Der Patient versteht den Zweck der Studie und die für die Studie erforderlichen Verfahren und ist in der Lage, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen, die in der Einwilligungserklärung (ICF) und im Prüfplan aufgeführt sind, beinhaltet.</p> <p>20. Jeder Patient muss ein separates ICF unterzeichnen, wenn er sich bereit erklärt, eine oder mehrere Proben zur Auswertung der DNA zur Verfügung zu stellen. Die Verweigerung der Zustimmung zu den fakultativen DNA-Forschungsproben schließt einen Patienten nicht von der Teilnahme an der Dosisfindungsphase der Studie aus.</p> <p><b>Dosis-Expansions- und Dosis-Optimierungsphase</b> <u>Einschlusskriterien</u></p> <p>1. Der Patient muss das 18. Lebensjahr vollendet haben. In Ländern, in denen das gesetzliche Mindestalter bei 21 Jahren liegt, sind nur Patienten ab 21 Jahren teilnahmeberechtigt.</p> <p>2. Änderung nach Amendment 8: <u>r/r aNHL-Kohorte:</u></p> <p>i. Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplase gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder gemäß der WHO-Klassifikation 2008:</p> <p>1) Dosis-Expansionskohorte: DLBCL (de novo oder transformiert aus allen indolenten Subtypen einschließlich Richter-Transformation), einschließlich:</p> <p>a. Patienten mit double-hit oder triple-hit DLBCL (technisch klassifiziert in WHO 2016 als HGBCL, mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen). Andere double-/triple-hit Lymphome sind nicht zugelassen.</p> <p>2) Dosis-Expansionskohorte: Andere aggressive B-NHL (ab Stadium 2):</p> <p>a. Primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)</p> <p>b. Hochgradiges BCL</p> <p>c. FL Grad 3B (FL 3B)</p> <p>ii. Eine r/r Erkrankung und vorherige Behandlung mit mindestens zwei Linien systemischer antineoplastischer Therapie, einschließlich mindestens einer monoklonalen anti-CD20-Antikörper-haltigen Therapie. Eine rezidivierende Erkrankung ist definiert als ein Wiederauftreten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Erkrankung nach <math>\geq 6</math> Monaten nach Abschluss der Therapie. Refraktäre Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die entweder während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten (<math>&lt; 6</math> Monate) nach Beendigung der Therapie fortgeschritten ist.</p> <p>iii. Entweder ist eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) fehlgeschlagen, oder der Patient ist nicht geeignet für eine autologe HSZT aufgrund von Alter, ECOG-PS, Komorbiditäten und/oder unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung.</p> <p><u>r/r iNHL-Kohorte:</u></p> <p>i. Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplasie gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder gemäß der WHO-Klassifikation 2008:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologisch bestätigtes FL Grad 1, 2 oder 3A bei der Erstdiagnose ohne klinischen oder pathologischen Nachweis einer Transformation</li> <li>2) Dosis-Expansionskohorte: MZL (nodal, extranodal und Milz)</li> <li>3) Dosis-Expansionskohorte: Kleines lymphozytisches Lymphom.</li> </ol> <p>ii. Wiederauftretende oder refraktäre Erkrankung und vorherige Behandlung mit mindestens zwei Linien systemischer antineoplastischer Therapie, einschließlich mindestens einer anti-CD20-haltigen monoklonalen Antikörpertherapie. Eine rezidivierende Erkrankung ist definiert als ein Wiederauftreten der Erkrankung nach <math>\geq 6</math> Monaten nach Abschluss der Therapie. Eine refraktäre Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die entweder während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten (<math>&lt; 6</math> Monate) nach Beendigung der Therapie fortgeschritten ist.</p> <p>iii. Vorherige Behandlung mit einem Alkylierungsmittel oder Lenalidomid</p> <p>iv. Rezidiv oder Refraktärität gegenüber der letzten vorherigen Therapie. Frühere Lymphomtherapie ist definiert als einer der folgenden Punkte: mindestens zwei Monate Einzeltherapie, mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen einer Kombinationstherapie, autologe HSZT, immunomodulatorische Therapie oder Radioimmuntherapie.</p> <p><u>r/r MCL-Kohorte:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Dokumentiertes CD20+ MCL gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder WHO-Klassifikation 2008 auf der Grundlage eines repräsentativen pathologischen Berichts entweder mit Cyclin-D1-Überexpression oder Translokation t (11;14).</li> <li>ii. Stadium II-IV mit Behandlungsbedürftigkeit</li> <li>iii. Vorherige Behandlung mit mindestens zwei systemischen antineoplastischen Therapielinien, darunter mindestens eine vorherige anti-CD20-mAb-enthaltende Therapie</li> <li>iv. Frühere Behandlung mit einem BTKi und entweder Fortschreiten der Erkrankung (Rückfall oder Refraktärität) oder Unverträglichkeit gegenüber BTKi</li> <li>v. r/r gegenüber der letzten Therapielinie</li> <li>vi. Eine Überbrückungstherapie zur Verringerung der Tumorlast sollte bei Patienten mit leukämischer Erkrankung oder hoher Krankheitslast in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für ein schweres CRS besteht. Eine zusätzliche Kortikosteroidprophylaxe für CRS sollte für solche Patienten während des ersten Zyklus ebenfalls in Betracht gezogen werden.</li> </ul> <p>3. Änderung nach Amendment 9: Dosis-Optimierungsphase: Die Patienten müssen ein dokumentiertes CD20 + DLBCL, NOS (de novo oder transformiert aus FL) (für DLBCL-Kohorte), FL Grad 1, 2 oder 3A (für FL-Kohorte) oder, nur wenn die Kohorte eröffnet ist: MCL (für MCL-Kohorte), gemäß der WHO-Klassifikation 2016 nach Swerdlow et al., 2016.</p> <p>4. Messbare Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) FDG-avide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT oder MRT mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse &gt; 1,5 cm und einer kurzen Achse &gt; 1,0 cm (oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse &gt; 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm) und FDG-PET, die eine positive Läsion(en) zeigt, die mit den in CT oder MRT definierten anatomischen Tumorherden kompatibel sind.</li> <li>b) FDG-nonavide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT oder MRT mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse &gt; 1,5 cm und kurzer Achse &gt; 1,0 cm oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse &gt; 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm.</li> </ul> <p>5. Änderung nach Amendment 8:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ECOG-PS 0, 1 oder 2. Für MCL: ECOG-PS &lt; 2 ist für die Studienteilnahme erforderlich.</p> <p>6. Änderung nach Amendment 9: Lymphozytenzahl &lt; 5×10<sup>9</sup>/l. Bei MCL-Patienten mit leukämischer Erkrankung: Lymphozytenzahl &lt; 50×10<sup>9</sup>/l beim Screening; die Lymphozytenzahl muss jedoch vor Zyklus 1, Tag 1 (Verabreichung der ersten Epcoritamab-Dosis) durch eine zytoreduktive Behandlung, einschließlich Leukapherese, auf unter &lt; 10×10<sup>9</sup>/l gesenkt werden.</p> <p>7. Thrombozytenzahl ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/l oder bei Vorliegen einer Knochenmarksbeteiligung oder Splenomegalie ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/l</p> <p>8. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,0 × 10<sup>9</sup>/l; Wachstumsfaktorunterstützung bei Beteiligung des Knochenmarks erlaubt.</p> <p>9. Änderung nach Amendment 8: Der Patient muss die folgenden Kriterien in Bezug auf die Zeit seit dem letzten antineoplastischen Wirkstoff erfüllen:</p> <p>a) Mindestens vier Wochen seit der letzten Dosis einer systemischen Chemotherapie, die nicht zu Untersuchungszwecken verabreicht wurde (es sei denn, sie wurde als Überbrückungstherapie während des Screenings in der MCL-Kohorte eingesetzt).</p> <p>b) Mindestens vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten seit der letzten Dosis anderer nicht zu Prüfzwecken eingesetzter antineoplastischer Wirkstoffe, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist (ausgenommen anti-CD20-mAb oder BTKi).</p> <p>c) Mindestens fünf Halbwertszeiten seit der letzten Dosis von Prüfpräparaten, mit Ausnahme einer früheren CAR-T-Zelltherapie, bei der 30 Tage vor der ersten Dosis von Epcoritamab vergangen sein müssen.</p> <p>10. Abklingen der Toxizitäten einer früheren Therapie auf einen Grad, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie nicht kontraindiziert.</p> <p>11. Änderung nach Amendment 8: Falls zum Zeitpunkt des Screenings eine Glukokortikoid-Behandlung erfolgt, darf die Tageshöchstdosis von Prednison 10 mg und die Gesamtdosis von 140 mg in den letzten 14 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab nicht überschritten werden, es sei denn, sie dient der Krankheitskontrolle.</p> <p>12. Vor der ersten Dosis von Epcoritamab und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, muss eine Frau entweder:</p> <p>a) Nicht im gebärfähigen Alter sein: Prämenarchisch, postmenopausal (&gt; 45 Jahre mit Amenorrhoe seit mindestens zwölf Monaten oder in jedem Alter mit Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten und einem Serumspiegel des FSH von &gt; 40 IU/l oder mIU/ml);</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dauerhaft sterilisiert (z. B. bilateraler Eileiterverschluss, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie); oder anderweitig unfähig einer Schwangerschaft sein.</p> <p>b) Im gebärfähigen Alter sein: Eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anwenden (gemäß der Definition der European Union Clinical Trial Facilitation Group) in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften über die Anwendung von Verhütungsmethoden bei Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen: z. B. die bewährte Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten kombinierten, hormonellen Verhütungsmitteln; Einsetzen eines IUD oder IUS; Sterilisation des männlichen Partners; echte Abstinenz.</p> <p>13. Ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten, eine Barrieremethode der Geburtenkontrolle, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, zu nutzen.</p> <p>14. Frauen müssen sich verpflichten, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der ersten Dosis von Epcoritamab keine Eizellen (Eizellen, Oozyten) zum Zwecke der künstlichen Befruchtung zu spenden. Männer dürfen während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab keine Spermien spenden.</p> <p>15. Der Patient versteht den Zweck der Studie und die für die Studie erforderlichen Verfahren und ist in der Lage, eine unterzeichnete Einwilligungserklärung zu erteilen, die die Einhaltung der im Formular zur Einwilligungserklärung und in diesem Prüfplan aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet.</p> <p>16. Der Patient muss zustimmen, dass er eine oder mehrere Proben für die Auswertung der DNA zur Verfügung stellt.</p> <p>17. Lebenserwartung &gt; 3 Monate unter Standardbehandlung</p> <p>18. Zugang zur Intensivpflege zur Behandlung von CRS-Symptomen (d. h. Hypotonie und/oder Hypoxie), falls erforderlich.</p> <p><b>Dosisfindungsphase</b> <u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Primäre Lymphome des Zentralnervensystems (ZNS) oder bekannte ZNS-Beteiligung durch Lymphome beim Screening, bestätigt durch MRT oder CT des Gehirns und, falls klinisch angezeigt, durch Lumbalpunktion.</p> <p>2. Bekannte frühere oder aktuelle bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose und:</p> <p>a) Zervixkarzinom im Stadium 1B oder weniger</p> <p>b) Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>c) Nicht invasiver, oberflächlicher Blasenkrebs</li> <li>d) Prostatakrebs mit einem aktuellen PSA-Wert &lt; 0,1 ng/ml</li> <li>e) Jeder heilbare Krebs mit einem vollständigen Ansprechen von &gt; 2 Jahren</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. AST und/oder ALT &gt; 3× der oberen Normgrenze</li> <li>4. Gesamt Bilirubin &gt; 1,5×der oberen Normgrenze</li> <li>5. CrCl &lt; 45 ml/min</li> <li>6. Bekannte klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Auftreten einer instabilen Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten vor Unterzeichnung des ICF</li> <li>b) Akuter Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der Unterzeichnung</li> <li>c) Kongestive Herzinsuffizienz (Grad III oder IV nach der Klassifikation der NYHA und/oder bekannte verminderte Auswurfraction von &lt; 45 %</li> </ul> </li> <li>7. Chronische laufende Infektionskrankheiten (außer Hepatitis B oder Hepatitis C), die eine Behandlung erfordern (außer prophylaktischer Behandlung) zum Zeitpunkt der Einschreibung oder innerhalb der letzten zwei Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab.</li> <li>8. Bestätigte oder aktuelle Autoimmunerkrankung oder andere Erkrankungen, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern. Niedrig dosiertes Prednisolon für rheumatoide Arthritis oder ähnliche Erkrankungen ist zulässig.</li> <li>9. Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika).</li> <li>10. Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt.</li> <li>11. Vorherige Behandlung mit CAR-T-Zellen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab</li> <li>12. Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT, in Frage kommen.</li> <li>13. Autologe HSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Dosis oder eine vorherige allogene HSZT oder Transplantation eines Organs</li> <li>14. Aktive Hepatitis B oder Hepatitis C. Bei Labornachweis einer chronischen Infektion mit Hepatitis B ist eine engmaschige Überwachung und prophylaktische Therapie erforderlich.</li> <li>15. Bekannte HIV-Infektion</li> <li>16. Exposition gegenüber einem Lebendimpfstoff oder einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von vier Wochen vor der Unterzeichnung des ICF</li> <li>17. Schwangerschaft oder Stillen</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Der Patient leidet an einem Zustand, bei dem nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die im Prüfplan vorgesehenen Untersuchungen verhindern, einschränken oder erschweren könnte.</p> <p>19. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Allopurinol oder Rasburicase.</p> <p><b>Dosis-Expansions- und Dosis-Optimierungsphase</b> <u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primäre Lymphome des ZNS oder bekannte ZNS-Beteiligung durch Lymphome beim Screening, bestätigt durch MRT oder CT des Gehirns und, falls klinisch angezeigt, durch Lumbalpunktion.</li> <li>2. Bekannte frühere oder aktuelle bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose und: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Zervixkarzinom im Stadium 1B oder weniger</li> <li>b) Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut</li> <li>c) Nicht invasiver, oberflächlicher Blasenkrebs</li> <li>d) Prostatakrebs mit einem aktuellen PSA-Wert &lt; 0,1 ng/ml</li> <li>e) Jeder heilbare Krebs mit einem vollständigen Ansprechen von &gt; 2 Jahren</li> </ol> </li> <li>3. AST und/oder ALT &gt; 3 × der oberen Normgrenze</li> <li>4. Gesamt Bilirubin &gt; 1,5 × der oberen Normgrenze, es sei denn, der Bilirubin-Anstieg ist auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen, oder hat einen nicht hepatischen Ursprung.</li> <li>5. Änderung nach Amendment 8: Geschätzte CrCl &lt; 45 ml/min</li> <li>6. Änderung nach Amendment 9: Bekannte klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Auftreten einer instabilen Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten vor Unterzeichnung des ICF</li> <li>b) Akuter Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der Unterzeichnung</li> <li>c) Kongestive Herzinsuffizienz (Grad III oder IV nach der Klassifikation der NYHA) und/oder bekannte verminderte Auswurfraction von &lt; 45 %</li> <li>d) Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der Unterzeichnung des ICF</li> <li>e) Im Falle einer kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte ist innerhalb von 60 Tagen nach der Einschreibung eine kardiologische Beratung erforderlich.</li> <li>f) Bei Patienten, die ≥ 75 Jahre alt sind, zwei oder mehr aktive kardiovaskuläre Erkrankungen (jeder Art, ≥ Grad 2) (nur MCL) haben.</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Änderung nach Amendment 8: Laufende aktive bakterielle, virale, pilzartige, mykobakterielle, parasitäre oder andere Infektionen, die eine systemische Behandlung erfordern (mit Ausnahme einer prophylaktischen Behandlung), zum Zeitpunkt der Studienaufnahme oder innerhalb der letzten zwei Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab, einschließlich einer COVID-19-Infektion. Es ist zu beachten, dass eine frühere COVID-19-Infektion ein Risikofaktor sein kann, aber wenn diese abgeklungen ist und der Patient geimpft ist, kann es zulässig sein, den Patienten einzuschließen.</p> <p>8. Bestätigte oder aktuelle Autoimmunerkrankung oder andere Erkrankungen, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern. Niedrig dosiertes (<math>\leq 10</math> mg/Tag) Prednisolon (oder Äquivalent) für rheumatoide Arthritis oder ähnliche Erkrankungen ist zulässig.</p> <p>9. Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika).</p> <p>10. Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt.</p> <p>11. Vorherige Behandlung mit CAR-T-Zellen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>12. Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT-Rescue, in Frage kommen.</p> <p>13. Autologe HSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Dosis oder eine vorherige allogene HSZT oder Transplantation eines Organs</p> <p>14. Änderung nach Amendment 8: Aktive Hepatitis-B- (DNA-PCR-positiv) oder Hepatitis-C- (RNA-PCR-positiv) Infektion. Patienten, bei denen eine frühere Hepatitis-B-Virusinfektion nachgewiesen wurde, die aber PCR-negativ sind, können an der Studie teilnehmen, sollten aber eine prophylaktische antivirale Therapie erhalten. Patienten, die eine HCV-Behandlung zur Eradikation des Virus erhalten haben, können an der Studie teilnehmen, wenn die Hepatitis-C-RNA-Werte nicht nachweisbar sind.</p> <p>15. Änderung nach Amendment 8: Bekannte HIV-Infektion; ein HIV-Test ist beim Screening nur dann erforderlich, wenn dies von den örtlichen Gesundheitsbehörden oder institutionellen Standards verlangt wird.</p> <p>16. Änderung nach Amendment 8: Exposition gegenüber Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von vier Wochen vor Unterzeichnung des ICF; Beispiele für</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebendimpfstoffe sind u.a. die folgenden: Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin und Typhusimpfstoff. Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind in der Regel Impfstoffe mit abgetöteten; intranasale Grippeimpfstoffe (z. B. FluMist®) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und nicht zugelassen. Experimentelle und/oder nicht zugelassene SARS-CoV-2-Impfungen sind nicht zugelassen.</p> <p>17. Schwangerschaft oder Stillen</p> <p>18. Änderung nach Amendment 8: Wenn der Patient nicht in der Lage ist, den Studienplan einzuhalten (z. B. aufgrund von Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischen Störungen), oder an einem Zustand leidet, bei dem nach Ansicht des Sponsors oder des Prüfarztes die Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre (z. B. sein Wohlbefinden beeinträchtigen könnte) oder der die im Studienplan vorgesehenen Untersuchungen verhindern, einschränken oder erschweren könnte, kann nicht an der Studie teilnehmen.</p> <p>19. Kontraindikation für alle harnsäuresenkenden Mittel</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 62 Studienzentren in Australien, Nordamerika, Europa (u. a. auch in Deutschland) und Asien durchgeführt.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Dosis-Expansionsphase:</u></p> <p>Alle Patienten erhielten Epcoritamab subkutan in Behandlungszyklen von vier Wochen (d. h. 28 Tagen). Die bevorzugte Injektionsstelle war der untere Bauch oder der Oberschenkel. Ein Wechsel der Seiten (rechts nach links und vice versa) wird empfohlen, insbesondere bei wöchentlicher Injektion.</p> <p>Während der Dosis-Expansionsphase wurde das für die Phase-II empfohlene Dosisschema von Epcoritamab, das eine Anfangsdosis von 0,16 mg (Zyklus 1, Tag 1), eine Zwischendosis von 0,8 mg (Zyklus 1, Tag 8) und eine volle Dosis von 48 mg (Zyklus 1, Tag 15, Zyklus 1, Tag 22 und danach) vorsieht, nach dem folgenden Schema verabreicht:</p> <p>Zyklus 1 bis 3: Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)</p> <p>Zyklus 4 bis 9: Tag 1 und 15 (alle zwei Wochen)</p> <p>Zyklus 10 und darüber hinaus bis zu inakzeptabler Toxizität, PD oder Widerrufung der Einwilligung: Tag 1 (alle vier Wochen)</p> <p><u>Dosis-Optimierungsphase:</u></p> <p>Die Dosis-Optimierungsphase der FL wird mit der parallelen Rekrutierung von Patienten mit FL Grad 1-3A eingeleitet, die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit alternativen SUD-Dosierungsschemata behandelt werden (d. h. mit einer zusätzlichen zweiten Zwischendosis).</p> <p>Die Dosis-Optimierungsphase beinhaltet 2 Behandlungsarme, die jeweils eine 2. Zwischendosis an Zyklus 1, Tag 15 vorsehen. Die weitere Behandlung entspricht jeweils den Behandlungsschemata der Dosis-Expansionsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: 2. Zwischendosis 3 mg</li> <li>• Arm B: 2. Zwischendosis 6 mg</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Dosis-Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b><u>Dosisfindungsphase</u></b></p> <p><b><u>Primärer Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosislimitierende Toxizität</li> <li>• UE</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokin-Messungen</li> <li>• Laborparameter (Biochemie, Hämatologie einschließlich Immunphänotypisierung für T-Zellen und B-Zellen, sowie T-Zell-Aktivierungs- und Erschöpfungsmarker)</li> <li>• PK-Parameter (Clearance, Verteilungsvolumen, AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, Vordosierungswerte, Halbwertszeit)</li> <li>• Immunogenität von Epcoritamab</li> <li>• Anti-Lymphom-Aktivität; Auflösung der B-Symptomatik, Verkleinerung des Tumors, ORR, CR und PR</li> <li>• DoR, PFS, TTNT und OS</li> </ul> <p><b><u>Explorative Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression von CD3, CD20 und andere molekulare Marker in Tumorbiopsien vor und während der Behandlung</li> <li>• Pharmakodynamische Marker in Blutproben und im Tumor (Biopsie während der Behandlung)</li> </ul> <p><b><u>Dosis-Expansionsphase</u></b></p> <p><b><u>Primärer Endpunkt:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet.</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DoR, CRR, DoCR, PFS und TTR durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet.</li> <li>• ORR, CRR, PFS, DoR, DoCR und TTR durch LYRIC-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet.</li> <li>• OS</li> <li>• TTNT</li> <li>• Rate der MRD-Negativität</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit (d. h., Nebenwirkungen, Laborparameter [Biochemie, Hämatologie einschließlich Immunphänotypisierung für absolute T-Zell- und B-Zell-Zahlen sowie T-Zell-Aktivierungs- und Erschöpfungsmarker], Krankenhausaufenthalte und Zytokin-Messungen)</li> <li>• PK-Parameter (Clearance, Verteilungsvolumen, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, tiefste Konzentrationen und Halbwertszeit) und Inzidenz von ADA auf Epcoritamab</li> <li>• Veränderungen der Lymphom-Symptome, gemessen mit dem FACT-Lym</li> </ul> <p><b><u>Explorative Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression von CD3, CD20 und anderen molekularen und genetischen Markern in Tumorbiopsien vor der Behandlung und während der Behandlung sowie von Immunsubpopulationen in Tumoren und Blut</li> <li>• Pharmakodynamische Marker in Blutproben und im Tumor (Biopsie während der Behandlung)</li> <li>• Veränderungen des Wohlbefindens und des allgemeinen Gesundheitszustandes bewertet mit dem FACT-Lym und dem EQ-5D-3L, bzw. durch qualitative Interviews.</li> </ul> <p><b><u>Dosis-Optimierungsphase</u></b></p> <p><b><u>Primärer Endpunkt:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS mit Grad <math>\geq 2</math> + CRS jeglichen Grades ab der ersten Dosis von Epcoritamab bis 7 Tage nach Verabreichung der zweiten vollen Dosis von Epcoritamab</li> </ul> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS mit Grad <math>\geq 2</math> + CRS jeglichen Grades ab der ersten vollen Dosis von Epcoritamab</li> <li>• CRS mit Grad <math>\geq 2</math> + CRS jeglichen Grades gesamt</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• PK-Parameter</li> <li>• Immunogenität von Epcoritamab</li> <li>• ORR, CR, DoR, DoCR und PFS nach Einschätzung des Prüfarztes</li> <li>• OS</li> <li>• TTNT</li> <li>• Rate der MRD-Negativität</li> </ul> <p><b><u>Explorative Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakodynamische Marker in Blutproben</li> <li>• Veränderungen des Wohlbefindens und des allgemeinen Gesundheitszustandes bewertet mit dem FACT-Lym und dem EQ-5D-3L, bzw. durch qualitative Interviews.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Dosis-Expansionsphase der Studie wird in zwei Phasen innerhalb von drei Kohorten in einem zweistufigen Design durchgeführt. In einer aNHL-Kohorte werden in Phase-I 28 Patienten mit DLBCL aufgenommen. Wenn die Futility-Kriterien erfüllt sind (nicht mehr als sieben Responder von 25 auswertbaren Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu zwölf Wochen), ist keine weitere Dosis-Expansion geplant. Andernfalls werden weitere 100 Patienten mit DLBCL in Phase-II aufgenommen, zusammen mit bis zu 30 Patienten mit anderen Arten von aNHL (HGBCL, PMBCL und FL 3B). Insgesamt werden bis zu 158 Patienten mit aNHL in die Studie aufgenommen.  Aufgrund des explorativen Charakters der Dosis-Optimierungsphase basiert die geplante Stichprobengröße für die MCL-Kohorte nicht auf statistischen Berechnungen und ist ein Näherungswert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die iNHL-Kohorte dieser Studie wurde eine im Protokoll festgelegte Interimsanalyse durchgeführt, mit Datenschnitt am 30. Juli 2021. Von den 33 Patienten mit auswertbarem Ansprechen erreichten 30 ein Ansprechen (d. h. komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen) nach Einschätzung des Prüfarztes und übertrafen damit die vorgegebene Futility-Schwelle. Die iNHL-Kohorte wurde erweitert, um insgesamt 155 Patienten in die Studie aufzunehmen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie ohne Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend b) Nicht zutreffend c) Nicht zutreffend
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Populationen</u></b></p> <p><b><u>Full Analysis Set (FAS)</u></b> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><b><u>Safety Analysis Set (SAF)</u></b> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><b><u>Response Evaluable Set (RES)</u></b> Alle Patienten im FAS mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn und mindestens einer Bewertung der Erkrankung nach Studienbeginn oder verstorben innerhalb von 60 Tagen nach der ersten Dosis ohne Bewertung der Erkrankung.</p> <p><b><u>Dose-Determining Analysis Set (DDS)</u></b> Alle Patienten des SAF, die entweder das Kriterium der Mindestexposition erfüllen und den Dosisbegrenzende Toxizität (DLT)-Bewertungszeitraum mit ausreichenden Sicherheitsbewertungen abgeschlossen haben oder bei denen während des DLT-Bewertungszeitraums eine DLT aufgetreten ist</p> <p><b><u>Per-Protokoll Analysis Set (PP)</u></b> Alle Patienten im FAS mit messbarer Erkrankung zu Baseline und keine relevanten Protokollverletzungen</p> <p><b><u>Definition der Endpunkte</u></b></p> <p>ORR: Anteil der Patienten, die das beste Gesamtansprechen (BOR) vom kompletten Ansprechen (CR) oder vom partiellen Ansprechen (PR) erreicht haben.</p> <p>TTR: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten Tumorsprechen (PR oder besser)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>DoR: Zeit seit dem ersten dokumentierten Tumoransprechen bis PD (Datum der ersten dokumentierten Progression) oder Tod</p> <p>CR: Anteil der Patienten mit BOR des CR</p> <p>DoCR: Zeit von dem ersten dokumentierten CR bis PD oder Tod</p> <p>TTCR: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten Tumoransprechen des CR</p> <p>PFS: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD oder Tod</p> <p>OS: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod. Ist bei einem Patienten nicht bekannt, ob er verstorben ist, dann wird das OS bis zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient noch am Leben war.</p> <p>TTNT: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zur ersten registrierten Verabreichung einer nachfolgenden Antilymphomtherapie mit kurativer Absicht oder Tod</p> <p>MRD-Negativität: Es gibt keine bösartigen Klonsequenzen, die bei einem bestimmten Schwellenwert in PBMC nachgewiesen werden. Für die Bewertung der MRD-Negativitätsrate gelten Patienten als MRD-negativ, wenn es mindestens eine MRD-negative Vollblutprobe bei der Behandlung gibt; alle übrigen Patienten gelten als MRD-positiv. Die Dauer der MRD-Negativität ist definiert als die Anzahl der Tage zwischen der ersten Dokumentation von MRD-negativ und dem Datum der Änderung des MRD-Status (nicht MRD-negativ). Der primäre MRD-Schwellenwert wird mit <math>10^{-5}</math> gewählt. Andere Schwellenwerte, einschließlich <math>10^{-4}</math> und <math>10^{-6}</math>, können ebenfalls untersucht werden.</p> <p><b><u>Primärer Endpunkt (Dosis-Expansionsphase):</u></b></p> <p>IRC-bewertetes ORR anhand der Lugano-Kriterien erfolgt neun Monate nach der ersten Dosis des letzten Patienten der aNHL-Kohorte.</p> <p>Die ORR, die Krankheitskontrollrate (BOR von stabiler Erkrankung und besser) und das entsprechende 95 %-KI werden für DLBCL, andere Subtypen und aNHL insgesamt angegeben. Darüber hinaus wird die Konkordanz zwischen den vom IRC und vom Prüfarzt bewerteten BOR auf der Grundlage der Lugano-Kriterien mit Hilfe der Kappa-Statistik zusammengefasst.</p> <p><b><u>Primärer Endpunkt (Dosis-Optimierungsphase):</u></b></p> <p>Die Rate an CRS-Ereignissen wird pro Kohorte und Behandlungsarm zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b><u>Sensitivitätsanalysen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC-bewertete ORR nach Lugano-Kriterien in den Populationen PP, RES und mRES</li> <li>• IRC-bewertete ORR nach LYRIC in der RES</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC-bewertete CT-basierte ORR nach Lugano-Kriterien in den Populationen FAS und RES</li> <li>• Vom Prüfarzt bewertete ORR nach den Lugano-Kriterien in den Populationen FAS, PP, RES und mRES</li> <li>• Vom Prüfarzt bewertete ORR nach LYRIC-Kriterien im FAS</li> <li>• IRC-bewertete DoR im RES und Prüfarztbewertung im FAS und RES</li> </ul> <p><b><u>Subgruppenanalysen:</u></b></p> <p>Die ORR- und CR-Rate und das mediane PFS der IRC-Bewertung nach Lugano-Kriterien wird in Subgruppen zusammengefasst, die zusammen mit dem exakten 95 %-KI in einem Forest Plot für FL und iNHL dargestellt werden. Umfasst eine Subgruppe weniger als 20 Patienten, wird die Analyse für die betreffende Subgruppe nicht durchgeführt oder eine Kombination von Subgruppe wird in Betracht gezogen.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine nicht kontrollierte-Studie handelt, fand keine Randomisierung statt. a) Nicht zutreffend b) <u>Dosis-Expansionsphase:</u> 128 Patienten <u>Dosis-Optimierungsphase</u> 86 Patienten c) <u>Dosis-Expansionsphase:</u> 128 Patienten <u>Dosis-Optimierungsphase</u> 86 Patienten
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 19. Juni 2020 Laufende Studie
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist fortlaufend.
<p>a: nach CONSORT 2010.            ADA: Anti-Drug-Antibody; ALT: Alanin-Aminotransferase; aNHL: Aggressives Non-Hodgkin-Lymphom;            AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy;            AUC: Area Under the Curve; BCL: B-Zell-Lymphom; B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom;</p>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; BTKi: Bruton's Tyrosin-Kinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; C<sub>max</sub>: Maximale Konzentration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; CR: Komplettes Ansprechen; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRR: Komplette Ansprechrate; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CT: Computertomografie; DDS: Dose-Determining Analysis Set; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DLT: Dosisbegrenzende Toxizität; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels Fragebogen; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; FDG: Fluorodeoxyglukose; FL: Follikuläres Lymphom; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HCV: Hepatitis C Virus; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; ICF: Einwilligungserklärung; iNHL: Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; IRC: Unabhängiges Review Komitee; IU: International Unit; IUD: Intrauterinpeppar; IUS: Intrauterinsystem; KI: Konfidenzintervall; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; mAb: Monoklonaler Antikörper; MCL: Mantelzell-Lymphom; MRD: Minimale Resterkrankung; mRES: Modifiziertes Response Evaluable Set; MRT: Magnetresonanztomografie; MYC: Myelocytomatose-Onkogene; NOS: Nicht weiter spezifiziert; NYHA: New York Heart Association; OPT: Optimierung; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PBMC: Periphere mononukleäre Blutzelle; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD: Progressive Erkrankung; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PP: Per Protokoll; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patienten-berichteter Endpunkt; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; r/r: Rezidivierend oder refraktär; RES: Response Evaluable Set; RNA: Ribonukleinsäure; SAF: Safety Analysis Set; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SOC: System Organ Class; SUD: Step-Up Dosing; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; t<sub>max</sub>: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>	

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

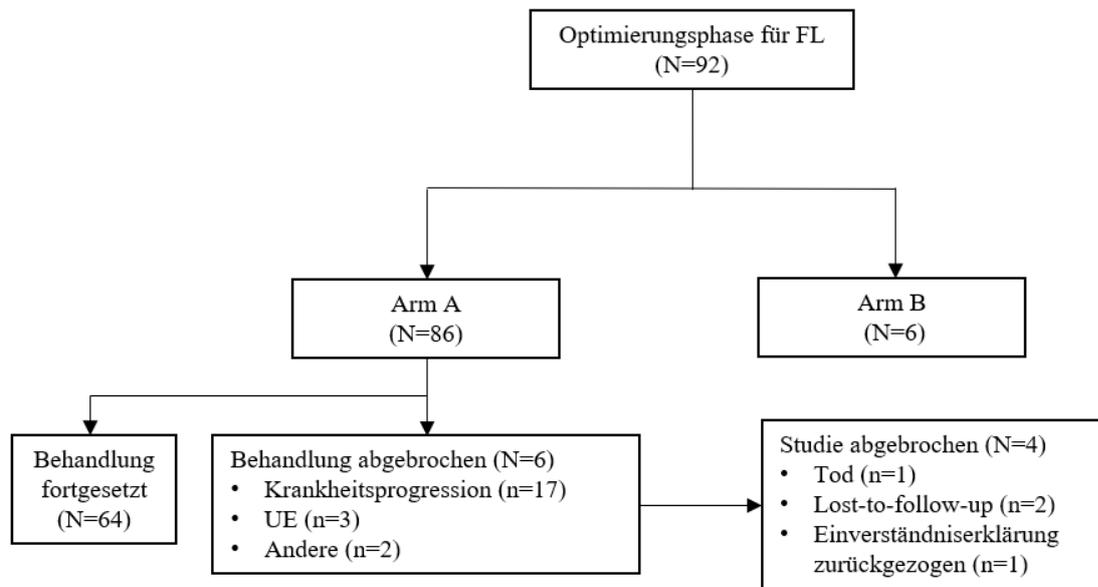


Abbildung 14: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-01 (Dosis-Optimierungsphase)

Datenschnitt: 08. Januar 2024,

Untersuchte zusätzliche Aufdosierungsstufe an Tag 15: 3 mg in „Arm A“, 6 mg in „Arm B“

FL: Follikuläres Lymphom; N: Gesamtzahl an Patienten in der Gruppe; n: Anzahl Patienten in der Untergruppe;

UE: Unerwünschtes Ereignis

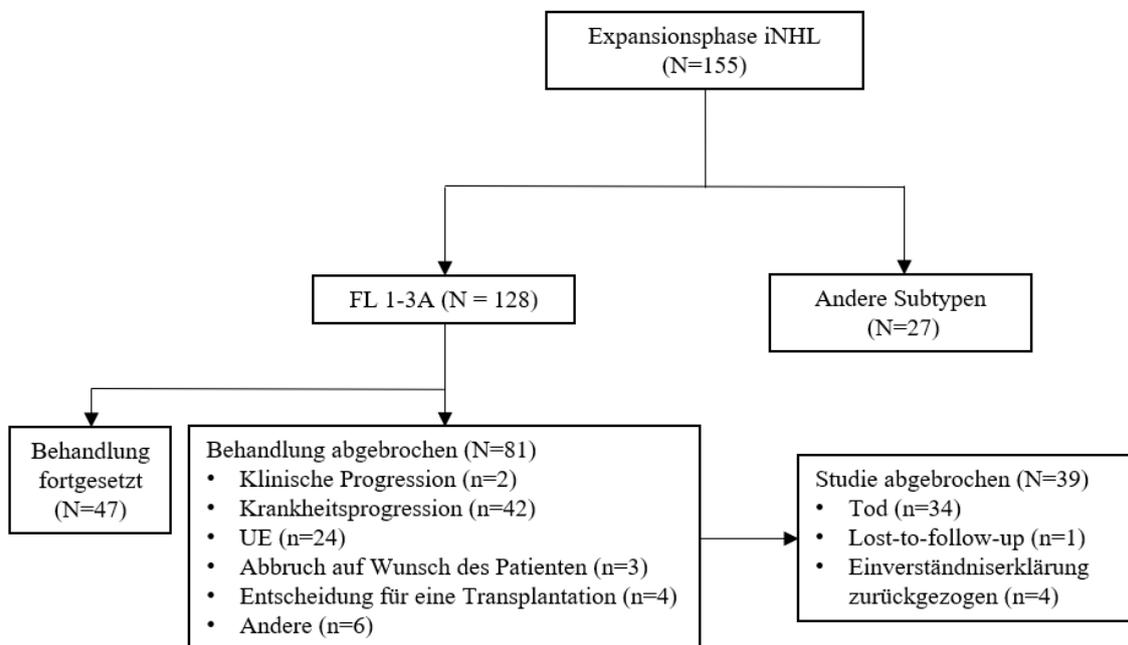


Abbildung 15: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-01 (Dosis-Expansionsphase)

Datenschnitt: 21. April 2023

FL: Follikuläres Lymphom; iNHL: Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; N: Gesamtzahl an Patienten in der Gruppe; n: Anzahl Patienten in der Untergruppe; UE: Unerwünschtes Ereignis

#### Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Die Studie GCT3013-01 ist eine einarmige, offene Studie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerFO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [27]. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Endpunktebene gemäß Anhang 4-F verzichtet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen**

Anhang 4-G liegt als separates Dokument vor.