

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit einem rezidivierenden oder
refraktären follikulären Lymphom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Metaanalysen	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT	86
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	94

4.3.1.3.3	Tumoransprechen – RCT	98
4.3.1.3.4	Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie – RCT	104
4.3.1.3.5	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT	108
4.3.1.3.6	Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S	112
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym – RCT	118
4.3.1.3.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT	124
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT	135
4.3.2	Weitere Unterlagen	144
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	144
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	145
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	146
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	146
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	149
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	150
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	151
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	155
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	157
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	165
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	166
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	166
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	166
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	166
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	167
4.6	Referenzliste	168
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		175
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		178
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)		179

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	180
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	193
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	216
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	235

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
Tabelle 4-2: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1.....	18
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R ²	40
Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung.....	52
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)....	70
Tabelle 4-14: Behandlungsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)	73
Tabelle 4-15: Patientendisposition in der Studie EPCORE FL-1	79
Tabelle 4-16: Behandlungsdauern in der Studie EPCORE FL-1	81
Tabelle 4-17: Erste Folgetherapie in der Studie EPCORE FL-1	81
Tabelle 4-18: Folgetherapien in der Studie EPCORE FL-1.....	82
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauern pro Endpunkt in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)	83
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	90

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)	92
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	94
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1).....	96
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	98
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Tumoransprechen nach Bewertung des IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)	100
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens nach Bewertung des IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1).....	100
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie.....	104
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)	106
Tabelle 4-35: Operationalisierung von EQ-5D VAS	108
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-38: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-39: Operationalisierung von PGI-C und PGI-S	112
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-C und PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-43: Ergebnisse für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-44: Ergebnisse für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-45: Operationalisierung von FACT-Lym.....	118
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-Lym mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für FACT-Lym in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120

Tabelle 4-48: Ergebnisse für FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	120
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	124
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EPCORE FL-1	137
Tabelle 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aus RCT (Studie EPCORE FL-1)..	138
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Komplettes Ansprechen	141
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ zum Endpunkt EQ-5D VAS.....	142
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	143
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	146
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	147
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	147
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	148
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	150
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	154
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-70: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1.....	158
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	166

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EPCORE FL-1.....	193
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EPCORE FL-1	217

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 2: Studiendesign der Studie EPCORE FL-1	76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	93
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	97
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für DoR (CR oder PR) in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	102
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TTNLT in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	107
Abbildung 8: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	111
Abbildung 9: PGI-C Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	116
Abbildung 10: PGI-S Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	117
Abbildung 11: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym Gesamt) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	122
Abbildung 12: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	122
Abbildung 13: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	123
Abbildung 14: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym TOI) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)	123
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für UE jeglichen Grades in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)	127
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für SUE jeglichen Grades in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)	128
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für UE CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)	129
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Behandlungsabbruch führten in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)	130
Abbildung 19: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie EPCORE FL-1	215

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Wirkstoff-Antikörper (Anti-Drug Antibody)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BL	Baseline
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
Cochrane	Evidence-Based Medicine Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinin Clearance)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokin Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DNA	Desoxyribonucleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DoCR	Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EoT	End of Treatment
EPCO	Epcoritamab
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5-Level
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FA	Finale Analyse
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym(S)	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Subscale)
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HA	Harm Analysis
HR	Hazard-Ratio
IA	Interimsanalyse
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDMC	Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (Independent Data Monitoring Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRC	Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)
IRT	Interaktives Antwortsystem (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
KI/CI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LS MD	Least Square Mittelwertdifferenz (Least Square Mean Difference)
LS MW	Least Square Mittelwert
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MH	Mantel-Haenszel
mITT	Modified Intention-to-Treat
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Patienten mit Ereignis
N	Patienten in der Studie
NA	NA bei Perzentilen: Nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert
N.B.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds-Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PA	Primäranalyse
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PI3K	Phosphoinosid-3-Kinase

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik
POD24	Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Beginn einer Erstlinientherapie (Progression of Disease within 2 years)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q4W	Alle vier Wochen
R ²	Lenalidomid + Rituximab
r/r	Rezidivierend oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SAS	Safety Analysis Set
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class)
STD/SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUD	Step-Up Dosing
SUE	Schwerwiegendes UE
SZT	Stammzelltransplantation
TB	Tuberkulose
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCR	Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (Time to Complete Response)
TTNLT	Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (Time to Next Anti-Lymphoma Treatment)

Abkürzung	Bedeutung
TTP	Zeit bis zur Progression (Time to Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE/AE	Unerwünschtes Ereignis/Adverse Event)
ULN	Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinweis: In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

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 in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (R²) bewertet werden. Epcoritamab in Kombination mit R² wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) follikulären Lymphom (FL).

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) 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://classic.clinicaltrials.gov/>), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) und im European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) (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>) 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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Epcoritamab in Kombination mit R ²	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Lenalidomid + Rituximab • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung • Tafasitamab + R^{2a} • Epcoritamab-Monotherapie^{a,b} • Mosunetuzumab^b • Tisagenlecleucel^b • Lisocabtagen maraleucel^b • Axicabtagen-Ciloleucel^c • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab^b • Odronextamab-Monotherapie^{a,b}	E3	Andere Therapien	A3	ZVT gemäß Modul 3A (Abschnitt 3.1)
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patienten-relevanter 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

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudien-dauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die Dauer von Studien im Bereich der Onkologie vom Auftreten bestimmter Ereignisse abhängt und nicht von der Dauer der Behandlung.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^d .	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister ^e	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
a: Zum ZVT-Korb des G-BA ergänzte, zugelassene Therapien b: Nur für Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien c: Nur für Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien d: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. e: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R²: Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurde in der systematischen Recherche die Phase-III-Studie EPCORE FL-1 als relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. R² stellt im Rahmen der individualisierten ZVT eine relevante Therapieoption dar. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R² im zugelassenen Anwendungsgebiet wird somit auf Basis der die Zulassung begründenden Phase-III-Studie EPCORE FL-1 bewertet.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F. Jeder der betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt basierend auf der Studie EPCORE FL-1, einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie, die gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt wurde und grundsätzlich der Evidenzstufe Ib entspricht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Modul 4A wird der Zusatznutzen von Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² auf Basis der direkt vergleichenden Studie EPCORE FL-1 für erwachsene Patienten mit einem r/r FL abgeleitet.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R² wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse aus der Studie EPCORE FL-1 für r/r FL zusammen.

Tabelle 4-2: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1

Endpunkt ^a EPCORE FL-1	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,38 [0,18; 0,80], 0,0077	↑↑
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,21 [0,14; 0,31], < 0,0001	↑↑
Tumoransprechen		
Bestes Gesamtansprechen (BOR)	RR: 1,20 [1,12; 1,29], < 0,0001	↑↑
Komplettes Ansprechen (CR)	RR: 1,67 [1,45; 1,91], < 0,0001	
Partielles Ansprechen (PR)	RR: 0,42 [0,29; 0,62], < 0,0001	
Dauer des Ansprechens (DoR)	HR: 0,19 [0,12; 0,30], < 0,0001	

Endpunkt ^a	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial
EPCORE FL-1		
Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR)	HR: 0,21 [0,11; 0,39], < 0,0001	
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie		
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie	HR: 0,15 [0,09; 0,27], < 0,0001	↑↑
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ^b		
EQ-5D VAS	LS MD: 1,10 [-2,19; 4,38], 0,5113 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]	↔
Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S ^b		
PGI-C	LS MD: -0,58 [-0,83; -0,32], < 0,0001 Hedges' g: -0,39 [-0,57; -0,21]	↑↑
PGI-S	LS MD: -0,04 [-0,22; 0,14], 0,6859 Hedges' g: -0,04 [-0,23; 0,16]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
FACT-Lym (Gesamt)	LS MD: 0,89 [-2,93; 4,71], 0,6453 Hedges' g: 0,04 [-0,15; 0,23]	↔
FACT-G	LS MD: 0,95 [-1,77; 3,67], 0,4936 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]	
FACT-LymS	LS MD: 0,07 [-1,36; 1,51], 0,9191 Hedges' g: 0,01 [-0,18; 0,20]	
FACT-Lym TOI	LS MD: -0,08 [-2,93; 2,77], 0,9569 Hedges' g: 0,00 [-0,19; 0,19]	
Unerwünschte Ereignisse		
UE jeglichen Grades	HR: 1,13 [0,93; 1,35], 0,1749	↓↓
SUE	HR: 2,19 [1,64; 2,93], < 0,0001	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,04 [1,66; 2,51], < 0,0001	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	HR: 1,30 [0,81; 2,08], 0,2701	
↑↑: Positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: Negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: Kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird. b: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zum Zeitpunkt End of Treatment im Vergleich zu Baseline dargestellt.		

Endpunkt ^a EPCORE FL-1	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; 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 visuelle Analogskala; 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; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) herangezogen. In der Studie EPCORE FL-1 sind unter Epcoritamab in Kombination mit R² 4,1 % der Patienten und im R²-Arm 10,2 % der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde weder unter Epcoritamab in Kombination mit R² noch im R²-Arm erreicht. Das stratifizierte Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,38 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,18; 0,80]). Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von Epcoritamab in Kombination mit R² (p = 0,0077). Das Risiko zu versterben ist damit bei einer Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu einer Therapie mit R² allein um 62 % reduziert. Nach 16 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² bei 95,8 %, unter R² lag die Überlebenswahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt bei 88,8 %. Diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen eine bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung des Überlebens dar.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt PFS nach unabhängigem Review-Komitee (Independent Review Committee, IRC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,14; 0,31]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 11,66 Monaten. Nach 16 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit ohne Progress am Leben zu sein unter Epcoritamab in Kombination mit R² bei 85,5 %, unter R² lag die Wahrscheinlichkeit ohne Progress am Leben zu sein zu diesem Zeitpunkt bei 40,2 %. Für die Patienten ist dies ein hoch relevanter therapeutischer Effekt.

Die Ergebnisse im Endpunkt PFS stellen eine bisher nicht erreichte fundamentale Verbesserung des Gesundheitszustands dar. Mit Epcoritamab in Kombination mit R² reduzierte sich im Vergleich zu R² das Risiko für einen Progress oder Tod um 79 %, ein in dieser indolenten, durch Rezidive charakterisierten Erkrankung hoch relevanter Therapieeffekt.

Tumoransprechen

Ansprechraten

Für den Endpunkt Tumoransprechen, erhoben als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) nach IRC, zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 1,20 [1,12; 1,29]; $p < 0,0001$). Bei 231 von 243 Patienten (95,1 %), die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, lag ein partielles oder komplettes Ansprechen (Partial oder Complete Response, PR oder CR) vor. Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, wurde bei 194 von 245 Patienten (79,2 %) ein BOR beobachtet.

Hinsichtlich des CR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und noch deutlicherer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,91]; $p < 0,0001$). Bei 201 von 243 Patienten (82,7 %), die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, lag ein CR vor. Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, wurde nur bei 122 von 245 Patienten (49,8 %) ein CR beobachtet.

Für die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) (CR oder PR) nach IRC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,12; 0,30]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hielt das Ansprechen über eine signifikant längere Zeit an als bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 11,50 Monaten.

Für die Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response, DoCR) nach IRC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,11; 0,39]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hielt das CR über eine signifikant längere Zeit an als bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 18,60 Monaten.

Somit führt Epcoritamab in Kombination mit R² zu einem signifikant tieferen und längeren Ansprechen im Vergleich zu R², was eine bisher nicht erreichte Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT)

Für die TTNLT zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,09; 0,27]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 24,34 Monaten. Nach 16 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit keine nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen zu haben unter

Epcoritamab in Kombination mit R² bei 92,8 %, unter R² lag die Wahrscheinlichkeit keine nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen zu haben zu diesem Zeitpunkt bei 64,9 %.

Mit Epcoritamab in Kombination mit R² ergab sich demnach gegenüber R² eine signifikant längere Zeit bis zu einer nachfolgenden Therapie, wodurch die Patienten länger therapiefrei bleiben können.

Patientenberichtete Symptomatik

European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R².

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)/Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Für den Endpunkt PGI-S zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R². Für den Endpunkt PGI-C zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (Least Square Mittelwert [LS MW]: -0,58; 95 %-KI [-0,83; -0,32]; $p < 0,0001$; Hedges' g: -0,39; 95 %-KI [-0,57; -0,21]). Der Gesundheitszustand der Patienten entwickelte sich unter Therapie von Epcoritamab in Kombination mit R² positiv und der Unterschied zu R² ist statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)

Für den Endpunkt FACT-Lym zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R². Der grafische Verlauf deutet auf einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² hin.

Verträglichkeit

In der Studie EPCORE FL-1 zeigten sich aufgrund der Add-on-Therapie Unterschiede zum Nachteil von Epcoritamab in Kombination mit R² in den unerwünschten Ereignissen (UE), insbesondere hinsichtlich schwerer UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie schwerwiegender UE (SUE). Die beobachteten UE sind für bispezifische Antikörper wie Epcoritamab grundsätzlich bekannt sowie regelhaft gut behandelbar und führten auch nur vereinzelt zu einem Abbruch der Therapie mit Epcoritamab. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Abbruchraten aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen. Ein wesentlicher Anteil der SUE war dabei auf Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)-Ereignisse und Infektionen zurückzuführen. Insgesamt trat bei 85 Patienten (35,0 %) ein CRS-Ereignis jeglichen Grads auf. Von diesen 85 Patienten mit CRS-Ereignis hatten 68 Patienten (28,0 %) ein CRS-Ereignis von Schweregrad 1, bei 17 Patienten (7,0 %) trat ein CRS-Ereignis von Schweregrad 2 auf. Der überwiegende Teil der CRS-Ereignisse war somit von Schweregrad 1 und dementsprechend

gut handhabbar. Alle CRS-Ereignisse waren reversibel und klangen im Median innerhalb von zwei Tagen ab. Das häufigere Auftreten von Infektionen zeigte sich auch in den UE CTCAE-Grad ≥ 3 und bei diesen wurden zudem Neutropenien häufiger unter Epcoritamab in Kombination mit R² beobachtet. Neutropenien sind gerade im Kontext der Hämato-Onkologie ein bekanntes und gut behandelbares UE.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb dabei unter der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² trotz der häufiger beobachteten SUE und UE CTCAE-Grad ≥ 3 erhalten und die patientenberichtete Symptomatik entwickelte sich im PGI-C im Vergleich zu R² positiv und ist statistisch signifikant. Die häufiger beobachteten SUE und UE CTCAE-Grad ≥ 3 unter Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² führten somit nicht zu einer relevanten Verschlechterung des vom Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands, der Lebensqualität oder der empfundenen Symptomatik als unter R² allein.

Insgesamt sind die substanzklassenspezifischen Sicherheitsprofile der eingesetzten Wirkstoffe im Anwendungsgebiet des r/r FL aus der klinischen Praxis hinreichend bekannt und in der Regel gut behandelbar. Zudem führten die unerwünschten Ereignisse zu keinem signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Epcoritamab ist der erste bispezifische Antikörper für FL-Patienten ab dem ersten Rezidiv und setzt einen neuen Therapiestandard im r/r FL, einem Anwendungsgebiet mit einem hohen Bedarf an effektiven Therapien zur langfristigen Krankheitskontrolle. Die Studiendaten zeigen, dass für Epcoritamab in Kombination mit R² bereits zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber R² gezeigt werden konnte. Derzeit ist, obwohl das mediane Gesamtüberleben unter Epcoritamab in Kombination mit R² noch nicht erreicht ist, eine hoch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 62 % zu beobachten. Dies konnte bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreicht werden. Auf Basis der hohen Ansprechraten reduzierte sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² das Risiko für einen Progress oder Tod um 79 %, ein in dieser indolenten Erkrankung hoch relevanter Therapieeffekt. Zudem ergab sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber R² eine signifikant längere TTNLT, wodurch die Patienten länger therapiefrei bleiben können.

Durch die Add-on-Therapie mit dem hochpotenten bispezifischen Antikörper Epcoritamab in Kombination mit R² ergeben sich erwartbare, bekannte und gut behandelbare unerwünschte Ereignisse (UE). Trotz dieser Nachteile traten Therapieabbrüche nicht statistisch signifikant häufiger bei Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zum R² Arm auf. In der Studie EPCORE FL-1 entwickelte sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter Epcoritamab in Kombination mit R² positiv und es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber R² (gemessen anhand des Patient Global Impression of Change [PGI-C]).

Diese therapeutisch höchst bedeutsamen Vorteile in der Wirksamkeit mit erwartbarem, gut handhabbarem und insgesamt akzeptablem Sicherheitsprofil zeigen in der Gesamtschau im

Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der positiven Entwicklung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer und dem Erhalt der Lebensqualität.

Daraus leitet sich insgesamt ein **Hinweis** auf einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen** für eine Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber einer Behandlung mit R² bei erwachsenen Patienten mit einem r/r FL ab.

4.2 Methodik

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

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

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R² bewertet werden. Epcoritamab (Tepkinly®) wird in

Kombination mit Lenalidomid und Rituximab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) follikulären Lymphom (FL).

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung von Epcoritamab in Kombination mit R² wurde die folgende Population dargestellt (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.1):

- Erwachsene Patienten mit r/r FL

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Epcoritamab in Kombination mit R². Epcoritamab wird subkutan injiziert und in einem 3-stufigen Dosierungsschema an Tag 1, 8 und 15 des ersten Zyklus, gefolgt von der vollen Dosierung bis Zyklus 12 verabreicht.

- Zyklus 1 – Tag 1: Startdosis (0,16 mg)
- Zyklus 1– Tag 8: erste Zwischendosis (0,8 mg)
- Zyklus 1– Tag 15: zweite Zwischendosis (3 mg)
- Zyklus 1– Tag 22: volle Dosis (48 mg)
- Zyklus 2 und 3 – Tag 1, 8, 15 und 22: volle Dosis (48 mg)
- Zyklen 4 bis 12 – Tag 1: volle Dosis (48 mg) alle vier Wochen (Q4W)

Die Behandlung wird bis Zyklus 12 verabreicht oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergibt sich für Epcoritamab in Kombination mit R² die folgende ZVT:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Lenalidomid + Rituximab (R²)¹,
- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Tafasitamab in Kombination mit R²,
- Epcoritamab-Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Mosunetuzumab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),

¹ Ausgewählte ZVT, für die vergleichende Evidenz aus der Zulassungsstudie EPCORE FL-1 vorliegt.

- Tisagenlecleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Lisocabtagen maraleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien),
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien) und
- Odronextamab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien).

Weitere Details zur Begründung der ZVT sind Modul 3A Abschnitt 3.1 zu entnehmen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab erfolgte 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 4.2.5.2.

Studientyp

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wurden der medizinische Nutzen und Zusatznutzen in diesem Dossier auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach RCT durchgeführt. Da eine direkt vergleichende RCT identifiziert wurde (Abschnitt 4.3.1.1.5), wurden keine Suchen für indirekte Vergleiche oder weitere Untersuchungen durchgeführt. Diejenigen 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 findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit r/r FL	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Epcoritamab in Kombination mit R ²	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Lenalidomid + Rituximab • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung • Tafasitamab + R^{2a} • Epcoritamab-Monotherapie^{a,b} • Mosunetuzumab^b • Tisagenlecleucel^b • Lisocabtagen maraleucel^b • Axicabtagen-Ciloleucel^c • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab^b • Odronextamab-Monotherapie^{a, b}	E3	Andere Therapien	A3	ZVT gemäß Modul 3A (Abschnitt 3.1)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
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.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudien-dauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die Dauer von Studien im Bereich der Onkologie vom Auftreten bestimmter Ereignisse abhängt und nicht von der Dauer der Behandlung.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^d	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister ^e	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: Zum ZVT-Korb des G-BA ergänzte, zugelassene Therapien.

b: Nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

c: Nur für Patientinnen und Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien.

d: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

e: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R²: Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde 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 verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext gesichteten und 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

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

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov>), CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) sowie im EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon 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.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

² 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

Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 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.

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

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Website 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 beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden 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 statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

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.

Gemäß Dossievorlage wurden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- 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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wurde für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene wurden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wurde zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft.

Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene führte grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als hoch. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen wurden entsprechend begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtete sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ beziehungsweise STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

Es wurde die Studie EPCORE FL-1 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Patientenpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Gesamtpopulation der Studie EPCORE FL-1 betrachtet. Für die Studie EPCORE FL-1 wurde als Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die ITT-Population herangezogen. Für die Sicherheitsendpunkte der Studie EPCORE FL-1 basiert die Auswertung auf dem Safety Analysis Set (SAS) aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen wurden folgende demografische Merkmale und krankheitsbeschreibende Faktoren dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Abstammung
- Region
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Nierenfunktion
- Leberfunktion gemäß National Cancer Institute (NCI)-Kriterien
- Histologischer Krankheitsgrad
- Jahre seit der Erstdiagnose
- Stadien nach Ann Arbor
- Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)
- B-Symptomatik

- Bulky Disease nach IRC
- Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie)

Außerdem wurden behandlungsspezifische Charakteristika, die Patientendisposition, Informationen zu den Folgetherapien und Beobachtungsdauern dargestellt. Dazu zählen unter anderem:

- Anzahl vorheriger Anti-Lymphom-Therapien
- Vorherige systematische Therapien
- Refraktärität auf relevante Therapien
- Patienten mit vorheriger Strahlentherapie
- Studienabbrüche
- Therapieabbrüche
- Behandlungsdauern
- Erste Folgetherapie
- Folgetherapien
- Beobachtungsdauern

Patientenrelevante Endpunkte

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

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R²

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) Tumoransprechen • Bestes Gesamtansprechen (BOR), komplettes Ansprechen (CR) und partielles Ansprechen (PR) • Dauer des Ansprechens (DoR) und Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR) Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT) Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE): • UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE nach SOC und PT (gemäß Dossivorlage): ○ UE nach SOC und PT ○ SUE nach SOC und PT ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ○ UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv)
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Absprechens; EQ-5D VAS: European Quality of Life visuelle Analogskala; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Partielles Ansprechen; PT: Preferred Term; R ² : Lenalidomid + Rituximab; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNLT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität**Gesamtüberleben**

OS wird in der Studie EPCORE FL-1 als sekundärer Endpunkt untersucht, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

Patientenrelevanz

Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Absatz 3 AM-NutzenV – als harter und patientenrelevanter Endpunkt (1).

Validität

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

Morbidität/Gesundheitszustand

Progressionsfreies Überleben

PFS wird als primärer Endpunkt der Studie EPCORE FL-1 definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Als Tag der Krankheitsprogression wird der früheste dokumentierte Tag eines Progresses verstanden, auf den nachfolgend kein PR oder CR gemessen wird. Das PFS wird dabei durch ein IRC anhand der Lugano-Kriterien bestimmt.

Patientenrelevanz

Das FL wird meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und gilt dann als nicht heilbare Erkrankung; ein Großteil der Patienten erleidet zudem im Krankheitsverlauf ein Rezidiv, welches in den meisten Fällen mit einer weiteren Therapie verbunden ist (2-4). 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 (3, 5). Das Erreichen einer langfristigen Remission stellt für Patienten mit FL ab der ersten Therapielinie daher ein übergeordnetes Therapieziel dar (2).

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 (6). Für vorbehandelte Patienten mit FL stellt die Diagnose 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) (7). Ein Krankheitsprogress löst in Patienten mit onkologischen Erkrankungen im Allgemeinen die größten Ängste im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung aus (8). Der Progress erfordert meist eine weitere Therapie, die für den Patienten in der Regel mit weiteren Nebenwirkungen einhergeht und dadurch direkte und schwere Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat.

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 (9).

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 ein IRC oder einen Prüfarzt basierend auf den international anerkannten Lugano-Kriterien (10) bewertet. Entsprechend ist das PFS ein von Zulassungsbehörden als valide anerkannter Endpunkt in onkologischen Indikationen (9, 11, 12).

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wurde in der Studie EPCORE FL-1 anhand des BOR gemäß Beurteilung durch ein IRC nach Lugano-Kriterien ausgewertet. Die Gesamtansprechrate (Objective Response Rate, ORR) wurde aus der Anzahl an Patienten mit einem BOR, bestehend aus CR oder PR, geteilt durch die Anzahl an Patienten mit auswertbarem Ansprechen berechnet. Patienten ohne Beurteilung gemäß IRC nach Lugano-Kriterien wurden als Non-Responder behandelt.

Ergänzend wurde die DoR dargestellt. DoR ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Die DoCR ist definiert als die Zeit vom ersten CR bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.

Patientenrelevanz

Ein übergeordnetes Therapieziel für Patienten mit r/r FL stellt das Erreichen einer langfristigen Remission dar (2). Das Tumoransprechen als Maß für die Remission steht im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung und somit mit dem Erhalt von belastenden Folgetherapien. 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 (13, 14). Auch für Patienten mit r/r FL konnte gezeigt werden, dass das mediane PFS bei Patienten mit CR am längsten war (15). Generell ist bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen eine Korrelation zwischen einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und dem Erreichen eines CR oder PR zu beobachten (16). Somit ist insbesondere das Erreichen eines CR, das einer Abwesenheit metabolischer und radiologischer Krankheitsanzeichen entspricht (10), für Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung. 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 (2). 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 (9). In der vorliegenden Studie wurde das Ansprechen anhand der international anerkannten Lugano-Kriterien erhoben (10). Daher ist der Endpunkt Tumoransprechen als valide einzustufen.

Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT)

TTNLT wurde definiert als die Zeit (in Monaten) von Randomisierung bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie oder bis zum Tod infolge einer Krankheitsprogression – je nachdem, was zuerst eintritt. Ein Tod infolge einer Krankheitsprogression wurde als Ereignis gewertet. Ein Tod aus anderen Ursachen wurde zum Todesdatum zensiert. Patienten, die keine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen haben, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie ohne eine solche Therapie am Leben waren, zensiert.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt TTNLT stellt bei Patienten mit r/r FL einen patientenrelevanten und klinisch aussagekräftigen Parameter dar, da der Endpunkt widerspiegelt, wann eine weitere therapeutische Intervention notwendig wird.

Die Einleitung einer neuen Therapie erfolgt in der klinischen Praxis leitliniengerecht erst bei Vorliegen einer aktiven Erkrankung, etwa bei ausgeprägter Symptomatik, hämatologischen Verschlechterungen oder klinisch relevanter Tumorlast (17). Auch Unverträglichkeiten gegenüber der aktuellen Behandlung können einen Therapiewechsel erforderlich machen. Vor diesem Hintergrund beschreibt die TTNLT die Dauer, in der Patienten weiterhin von ihrer aktuellen Therapie profitieren, ohne dass eine neue, potenziell belastendere Behandlung notwendig wird. Eine Verlängerung der TTNLT bedeutet somit nicht nur ein längeres Ansprechen auf die Therapie, sondern auch mehr therapiefreie Zeit, ohne zusätzliche therapiebedingte Nebenwirkungen und Einschränkungen. Darüber hinaus reflektiert die TTNLT eine konkrete Veränderung im Behandlungsmanagement und ist damit ein direkt klinisch interpretierbarer Endpunkt. Sie berücksichtigt ärztliche Therapieentscheidungen unter realen Versorgungsbedingungen und ist daher besonders praxisnah.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die prognostische und psychosoziale Bedeutung von Folgetherapien: Mit jeder weiteren Therapielinie nehmen in der Regel die Remissionsdauer und das Ansprechen ab, während gleichzeitig Toxizitäten kumulieren und die verfügbaren Behandlungsoptionen eingeschränkt werden. Der Beginn einer neuen Therapie ist daher nicht nur medizinisch, sondern auch psychisch belastend für die Patienten und geht häufig mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher (7).

Die Einleitung einer Folgetherapie erfolgt in der klinischen Praxis typischerweise bei Krankheitsprogression sowie klinischer Verschlechterung des Patienten. Vor diesem Hintergrund stellt die TTNLT einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der die Dauer des klinischen Nutzens und damit die Wirksamkeit der vorangegangenen Anti-Lymphom-Therapie widerspiegelt (18, 19).

Validität

Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Anti-Lymphom-Therapie oder Tod kann eindeutig und objektiv bestimmt werden. Somit ist die Validität des Endpunkts gegeben.

European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in der Studie EPCORE FL-1 die EQ-5D VAS erhoben. Die Skalierung der EQ-5D VAS reicht von 0 bis 100, wobei 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand beschreibt und 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand (20).

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustands – gemessen anhand der patientenberichteten EQ-5D VAS – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (1). Der EQ-5D wird indikationsunabhängig eingesetzt und die VAS gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung insbesondere der Veränderung des Gesundheitszustands. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustands 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 (21-24) sowie vom IQWiG (25) 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 Gesundheitszustands aus Patientensicht dar (26, 27). Generell wird eine Veränderung um mindestens 7 – 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (20). Auch der G-BA stuft die EQ-5D VAS als valides Messinstrument in der Endpunktkategorie Morbidität ein (21-24).

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)/Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Die Krankheitssymptomatik wurde anhand der PGI-C und der PGI-S erhoben. Die Messinstrumente PGI-C und PGI-S sind patientenberichtete Fragebögen.

Die PGI-S zielt auf die Erfassung der wahrgenommenen Schwere der krankheitsbedingten Symptome innerhalb der letzten sieben Tage ab. Die PGI-S besteht aus einem Item, dessen Bewertung anhand einer 5-Punkte-Skala von 1 (keine Symptome) bis 5 (sehr schwere Symptome) erfolgt.

Die PGI-C erfasst auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung.

Patientenrelevanz

Verbesserungen der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevant zu erachten. PGI-S und PGI-C ermöglichen die direkte Erfassung von Symptomveränderungen und die Auswirkungen auf den Gesundheitszustand aus der Sicht des Patienten. Beide Endpunkte wurden vielfach in klinischen Studien verwendet (28-31).

Validität

Die Validität der Erhebungsinstrumente PGI-S und PGI-C für krankheitsbezogene Symptomatik wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und anerkannt (32-36).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)

Als Erhebungsinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Patientenfragebogen FACT-Lym herangezogen, welcher als sekundärer Endpunkt der Studie EPCORE FL-1 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 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4 Punkte für gar nicht, ein wenig, ein bisschen, ziemlich, sehr viel) zu beantworten sind. Der FACT-LymS umfasst 15 weitere Lymphom-spezifische Fragen mit jeweils selbiger 5-stufiger Likert-Skala (37). Da sich der FACT-Lym (Gesamt) aus dem FACT-G (0 – 108 Punkte; 27 Fragen mit 0 bis 4 Punkten) und dem FACT-LymS (0 – 60 Punkte; 15 Fragen mit 0 bis 4 Punkten) zusammensetzt, können 0 – 168 Punkte im FACT-Lym (Gesamt) erreicht werden. Für den FACT-Lym Trial Outcome Index (TOI) (Physisches Wohlbefinden + Funktionales Wohlbefinden + FACT LymS) sind Werte von 0 – 116 Punkte möglich. Höhere Werten bedeuten jeweils eine bessere Lebensqualität.

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (1). Patienten mit FL sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen. Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des FACT-Lym durch den Patienten selbst erfasst werden. Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (38). 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 (23-25, 39-41).

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 (37). FACT-Fragebögen sind in onkologischen bzw. hämatologischen Indikationen besonders häufig verwendete Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (42). Auch der G-BA stuft den FACT-Lym als valides Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein (23, 24, 39-41).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

UE wurden prädefiniert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 oder höher erhoben und nach CTCAE Version 5.0 eingestuft. Das CRS wurde gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (43) eingestuft.

Für das vorliegende Dossier wurden UE entsprechend der Dossiervorlage aufgeschlüsselt nach:

- UE
- SUE
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Einbezogen wurden UE, die unter Behandlung neu auftraten oder sich verschlechterten (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE)

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter UE ist per Definition patientenrelevant (38, 44).

Validität

Das Sicherheitsprofil wurde nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, ICH) erstellt und berichtet (45). 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.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

Datenschnitt

Im vorliegenden Dossier wurden für sämtliche Analysen für die Studie EPCORE FL-1 die Ergebnisse des Datenschnitts zum 24. Mai 2025 (2. Interimsanalyse nach Auftreten von 75 % der erwarteten PFS-Ereignisse) dargestellt.

Für Analysen herangezogene Populationen

Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Basis aller randomisierten Patienten. Dies entspricht der präspezifizierten Definition der ITT-Population. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte anhand aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des SAS.

Alle Tabellen 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 wurde SAS V9.4 verwendet. Sofern nicht angegeben, wurde nicht vom Standardvorgehen abgewichen.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten:

Bei binären Analysen werden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder behandelt. Im Rahmen der Analyse stetiger Endpunkte wurde keine direkte Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, sondern indirekt durch die Verwendung eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) adressiert. Unabhängig vom vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation oder Anpassung der Hintergrundtherapie wurden alle erfassten Werte in der Analyse berücksichtigt. Somit gingen auch Patienten mit nur partiell beobachteten Daten in die Analyse und folglich in die Berechnung der Schätzung der Effektmaße mit ein.

Statistische Methoden***Cochran-Mantel-Haenszel:***

Für binäre Endpunkte zur Morbidität wurden als Effektmaß das RR, Odds-Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD), adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika [USA]/Westeuropa vs. Rest der Welt) mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Schätzer berechnet. Das KI sowie der p-Wert für die jeweiligen Effektschätzer wurden mittels Normalapproximation berechnet. Die Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren war für die Analysen binärer Endpunkte auch im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert. Für die Bewertung des Behandlungseffekts im Rahmen der Zusatznutzenableitung wurde das RR herangezogen.

Log-Rank/Cox/Kaplan-Meier:

Um dem Umstand unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den Studienarmen Rechnung zu tragen, wurden für die Endpunkte OS, PFS, DoR, DoCR, TTNLT und UE Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR durchgeführt. Für die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wurde der gesamte Beobachtungszeitraum von Studienbeginn bis zum patientenindividuellen Beobachtungsende innerhalb des Datenschnitts herangezogen. Unter der proportionalen Hazard-Annahme wurde für die Schätzung des HR und zugehörigem Wald-KI ein stratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards angewandt. Für den p-Wert wurde ein zweiseitiger Log-

Rank-Test angewandt. Median und dazugehöriges KI basieren auf der Kaplan-Meier-Schätzung. Für das Cox-Regressionsmodell wurden die Hauptstratifizierungsvariablen Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) herangezogen. Zur grafischen Veranschaulichung der Überlebenszeit in den zwei Behandlungsgruppen wurden zusätzlich Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Mittelwertdifferenzen (MWD) auf Basis eines MMRM mit Behandlungsgruppe als festen Effekt, Baseline-Wert als Kovariable, den Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt), Zeit und Interaktion aus Behandlung und Zeit im Modell berechnet. Es musste mindestens ein nicht fehlender Wert nach Baseline vorliegen. Neben Punktschätzer und KI wurde für den Behandlungsunterschied auch der zugehörige p-Wert aus dem MMRM-Modell dargestellt. Für das MMRM-Modell wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix gewählt. Für das Overall-Modell wurde das gleiche Modell ohne die Faktoren Zeit verwendet.

4.2.5.3 Metaanalysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

⁶ 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.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} in Erwägung gezogen werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

⁷ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Für das vorliegende Dossier entfällt eine Beschreibung der Methodik, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren.

Entsprechend der Vorgabe des IQWiG wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind. Andernfalls wurde wegen eingeschränkter Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet (38).

Entsprechend den Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG (38) wurden potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht. War der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$, wurde keine Effektmodifikation angenommen und es wurden keine entsprechenden Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.9 dargestellt. Eine potenzielle Effektmodifikation lag vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $< 0,05$ aufzeigt. In diesem Fall wurden Subgruppenanalysen durchgeführt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert.

Die Interaktionen wurden basierend auf dem Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Die Interaktionstests wurden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, daher nicht möglich.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest wurde daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgte in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Zuerst fand eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Wenn sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergab, wurde auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Andernfalls wurde wie folgt vorgegangen: Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu wurden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (46, 47):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

Die in Tabelle 4-5 dargestellten Faktoren werden für die Subgruppenanalysen herangezogen. Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in den Studien.

Tabelle 4-5: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Subgruppenkategorien im Dossier
Alter	Dichotom	Präspezifiziert	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Dichotom	Präspezifiziert	• Männlich • Weiblich

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Subgruppenkategorien im Dossier
Geografische Region	Dichotom	Präspezifiziert	• USA/Westeuropa • Rest der Welt
Krankheitsstatus	Kategorial	Präspezifiziert	Zweitlinie: • ≤ 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie • > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: • < 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie • ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie
Therapielinie	Dichotom	Präspezifiziert ^a	• Zweitlinie • Drittlinie oder höhere Therapielinie
a: Die Subgruppe nach Anzahl der vorherigen Therapielinien war im SAP präspezifiziert. Für die Subgruppenanalysen war bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte eine kategoriale Einteilung der Subgruppenkategorien in 1 vs. 2 vs. ≥ 3 Therapielinien vorgesehen und für die Subgruppenanalysen zur Sicherheit eine dichotome Einteilung in 1 vs. ≥ 2 Therapielinien. SAP: Statistischer Analyseplan; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Für die häufigsten UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) wurden nur dann Subgruppenanalysen dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wurde. Subgruppenanalysen wurden nur für die Hauptanalysen dargestellt. Alle Subgruppenergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹² oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

¹¹ 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.

¹² 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.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die*

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

¹⁹ 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.

Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

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

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

Da eine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens vorliegt, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Entsprechend 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 (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
EPCORE FL-1 (M20-638)	ja	ja	laufend	<u>Studien- zeitraum:</u> 20. September 2022 bis heute <u>Datenschnitte:</u> 10. Januar 2025 (1. Interims- analyse) 24. Mai 2025 (2. Interims- analyse) Finale Analyse geplant nach 181 PFS- Ereignissen	Arm A: 28-Tage-Zyklen Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1: 0,16 mg, Tag 8: 0,8 mg, Tag 15: 3 mg, Tag 22: 48 mg; Zyklus 2-3 Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg/Tag; Zyklus 4-12, Tag 1: 48 mg/Tag) + Lenalidomid (Zyklus 1-12 Tag 1-21: 20 mg/Tag + Rituximab (Zyklus 1 Tag 1, 8, 15, 22: 375 mg/m² KOF, Zyklus 2-5 Tag 1: 375 mg/m² KOF) Arm B³: 28-Tage-Zyklen Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1: 0,16 mg, Tag 8: 0,8 mg, Tag 15: 24 mg, Tag 22: 24 mg; Zyklus 2 Tag 1, 8, 15 und 22: 24 mg/Tag; Zyklus 3-12, Tag 1: 24 mg/Tag) + Lenalidomid (Zyklus 1-12 Tag 1-21: 20 mg/Tag + Rituximab (Zyklus 1 Tag 1, 8, 15, 22: 375 mg/m² KOF, Zyklus 2-5 Tag 1: 375 mg/m² KOF) Arm C: 28-Tage-Zyklen Lenalidomid (Zyklus 1- 12 Tag 1-21: 20 mg/Tag + Rituximab (Zyklus 1 Tag 1, 8, 15, 22: 375 mg/m² KOF, Zyklus 2-5 Tag 1: 375 mg/m² KOF)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
a: Auf Basis der klinischen Studiendaten einer laufenden Phase-Ib/II-Studie GCT3013-02 wurde die empfohlene Dosis von Epcoritamab in Kombination mit R² als 48 mg identifiziert. Daher wurde Arm B (Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R²) in Version 2.0 des Protokolls nach Einschluss von 61 Probanden für weitere Rekrutierung geschlossen (für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Arm A und Arm C herangezogen, da die Erhaltungsdosis in Arm B nicht der Fachinformation entspricht und demnach Arm B nicht für die Nutzenbewertung relevant ist). KOF: Körperoberfläche; PFS: Progressionsfreies Überleben; R²: Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die Informationen in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 15. Mai 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

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

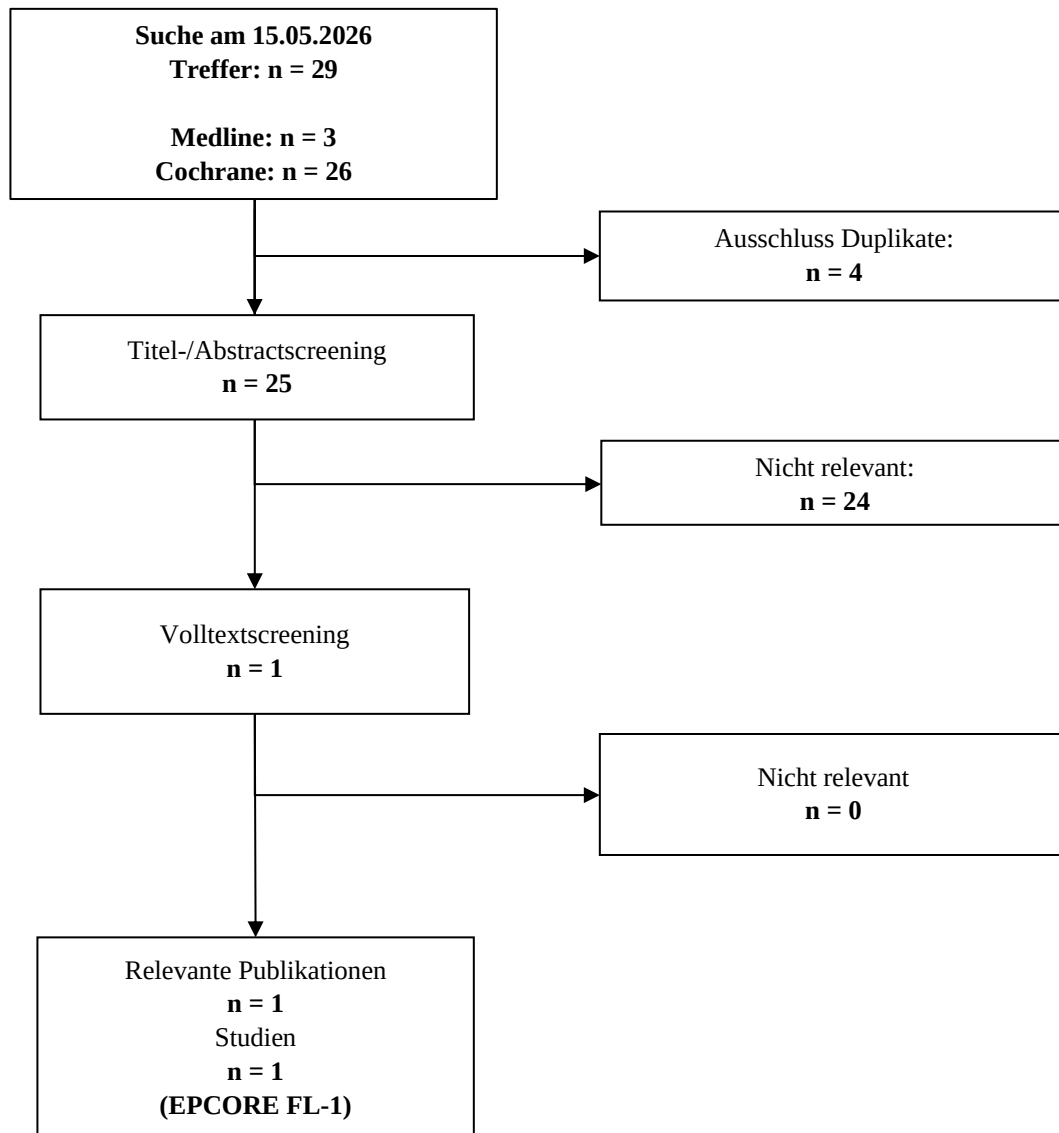


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Epcoritamab fand am 15. Mai 2026 statt und erzielte insgesamt 29 Treffer. Nach Duplikatausschluss ($n = 4$) verblieben 25 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 24 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbleibende Publikation zur Studie EPCORE FL-1 wurde als relevant eingestuft und kann gemäß Fragestellung für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EPCORE FL-1	ClinicalTrials.gov (NCT05409066) (48) CTIS (2023-505628-67-00) (49) EU-CTR (2021-000169-34) (50)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Stand der Information ist der 15. Mai 2026. Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit einer benannten Therapieoption im Rahmen der vom G-BA festgelegten ZVT (individualisierte Therapie) erlaubt: die Studie EPCORE FL-1.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

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

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

Die Information in Tabelle 4-9 hat den Stand vom 19. Mai 2026. Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Es wurden keine weiteren bewertungsrelevanten Dokumente oder Studienergebnisse der Studie EPCORE FL-1 gefunden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EPCORE FL-1	ja	ja	nein	ja (51)	ja (48-50)	ja (52)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EPCORE FL-1	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einem r/r FL nach einer systemischen Therapie	1:1 Randomisierung ^a (N = 488) Interventionsarm: Epcoritamab in Kombination mit R ² (N = 243) Kontrollarm: R ² (N = 245)	<u>Screening-Phase:</u> Bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation an Zyklus 1 Tag 1. <u>Behandlung:</u> Patienten erhielten das Studien- medikament bis Zyklus 12 (28-Tage- Zyklen), Krankheits- progression, Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligung. <u>Follow-up:</u> Safety Follow-up nach 30 Tagen (nach Abbruch der Therapie mit Lenalidomid) oder 60 Tagen (nach Abbruch der Therapie mit Epcoritamab oder Rituximab), je nachdem welcher	Durchführung in 189 Studienzentren in 30 Ländern <u>Start:</u> 20. September 2022 (1. Patient, 1. Visite) Die Studie ist fortlaufend.	<u>Primäre Endpunkte^b</u> • BOR durch IRC • PFS durch IRC <u>Sekundäre Endpunkte^b</u> • CR durch IRC • OS • Gesundheits- bezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym • DoR, DoCR durch IRC • TTNLT • Gesundheits- zustand anhand der EQ-5D VAS • PGI-S • PGI-C • UE

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Zeitpunkt später eintrat. Post-Treatment Follow-up-Visiten zu Woche 64, danach alle 16 Wochen während der ersten beiden Jahre ab Randomisierung, danach alle 6 Monate ^c . <u>Datenschnitt:</u> - 10. Januar 2025 (1. Interimsanalyse) - 24. Mai 2025 (2. Interimsanalyse) - Finale Analyse PFS geplant nach 181 PFS-Ereignissen		
a: Nach Version 1.0 des Protokolls wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um entweder Epcoritamab 48 mg in Kombination mit R² (Arm A), Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R² (Arm B) oder R² (Arm C) zu erhalten. Auf Basis der klinischen Studiendaten einer laufenden Phase-Ib/II-Studie GCT3013-02 wurde die empfohlene Dosis von Epcoritamab in Kombination mit R² als 48 mg identifiziert. Daher wurde Arm B (Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R²) in Version 2.0 des Protokolls nach Einschluss von 61 Probanden für weitere Rekrutierung geschlossen (für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Arm A und Arm C herangezogen, da die Erhaltungsdosis in Arm B nicht der Fachinformation entspricht und demnach Arm B nicht für die Nutzenbewertung relevant ist). b: Die Endpunkte zum Ansprechen wurden nach den Lugano Kriterien bewertet. c: Post-Treatment Follow-up-Visiten werden nach Behandlungsende für alle Patienten durchgeführt, die die zugewiesene Behandlung abschließen und sollten sich am Zeitplan für die bildgebenden Untersuchungen des Tumors orientieren. Follow-up-Visiten sollen in Woche 64 stattfinden, danach bis zum 2. Jahr ab Randomisierung alle 16 Wochen, bis zum 4. Jahr alle 6 Monate und anschließend jährlich oder bei klinischer Notwendigkeit, bis zur Beendigung der Nachbeobachtung, z. B. bei Krankheitsprogression oder wenn der Patient die Nachbeobachtungsvisiten ablehnt.						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D VAS: European Quality of Life visuelle Analogskala; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; N: Patienten in der Studie; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTNLT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie; UE: Unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Lenalidomid + Rituximab (R ²)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
EPCORE FL-1	Epcoritamab: 28-Tage-Zyklen; Die Gabe erfolgte subkutan. <u>Aufdosierungsphase^a:</u> • Zyklus 1, Tag 1: 0,16 mg, Tag 8: 0,8 mg, Tag 15: 3 mg, Tag 22: 48 mg Im Anschluss ist die Dosierung wie folgt: • Zyklus 2 bis 3, Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg/Tag • Zyklus 4 bis 12, Tag 1: 48 mg/Tag Lenalidomid: 28-Tage-Zyklen; Zyklus 1 bis 12: 20 mg an Tag 1 bis 21 Rituximab: 28-Tage-Zyklen • Zyklus 1: 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 • Zyklus 2 bis 5: 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion an Tag 1	Lenalidomid: 28-Tage-Zyklen; Zyklus 1 bis 12: 20 mg an Tag 1 bis 21 Rituximab: 28-Tage-Zyklen • Zyklus 1: 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 • Zyklus 2 bis 5: 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion an Tag 1	Prämedikation Epcoritamab: Für jede der ersten vier Dosen von Epcoritamab sowie für jeden Re-Priming-Zyklus ist eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden am Tag der Verabreichung sowie eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden an drei aufeinanderfolgenden Tagen obligatorisch, um das Auftreten bzw. die Schwere potenzieller CRS-Symptome zu verhindern oder zu verringern. Zur Reduktion des CRS-Risikos ist laut Protokollversion 3.0 Dexamethason, sofern klinisch vertretbar, das Kortikosteroid der ersten Wahl. Für die Verabreichung von Epcoritamab über die vierte Dosis (erste volle Dosis) hinaus ist eine CRS-Prophylaxe mit Kortikosteroiden optional, es sei denn, es tritt ein CRS vom Grad 2 oder höher auf. In diesem Fall sollte die CRS-Prophylaxe fortgesetzt werden, bis eine Epcoritamab-Dosis ohne anschließendes CRS verabreicht wird. Prämedikation Rituximab: Vor jeder Rituximab-Gabe ist eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum vorgesehen.
a: Patienten, die vor Protokollversion 2.0 eingeschlossen wurden, erhielten in Zyklus 3 Epcoritamab in einer Dosierung alle 4 Wochen (Q4W). Patienten, die vor Version 3.0 eingeschlossen wurden, erhielten Epcoritamab nach einem 2-stufigen Aufdosierungsschema (0,16 mg/0,8 mg/48 mg). CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; KOF: Körperoberfläche; R²: Lenalidomid + Rituximab; Q4W: Alle vier Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-13: Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Merkmal	Epcoritamab + R² N = 243	R² N = 245
Alter (Jahre)		
MW (STD)	59,5 (11,65)	61,7 (11,83)
Median (min., max.)	60,0 (30,0, 84,0)	63,0 (24,0, 89,0)
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	155 (63,8)	139 (56,7)
65 – < 75 Jahre	68 (28,0)	71 (29,0)
≥ 75 Jahre	20 (8,2)	35 (14,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	139 (57,2)	138 (56,3)
Weiblich	104 (42,8)	107 (43,7)
Gewicht (kg)		
MW (STD)	75,3 (16,45)	77,2 (16,96)
Median (min., max.)	74,1 (42,0, 116,5)	76,5 (44,0, 144,5)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	168 (70,6)	184 (76,0)
Asiatisch	63 (26,5)	54 (22,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	6 (2,5)	2 (0,8)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	1 (0,4)
Angabe mehrerer	1 (0,4)	1 (0,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	1	1
Weiß	1	1
Nicht dokumentiert	5	3
Region, n (%)		
USA/Westeuropa	58 (23,9)	60 (24,5)
Rest der Welt	185 (76,1)	185 (75,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	166 (68,3)	170 (69,4)
1	72 (29,6)	68 (27,8)
2	5 (2,1)	7 (2,9)
Nierenfunktion (in CrCl), n (%)		
Normal (≥ 90)	124 (51,0)	131 (53,5)
Geringfügig beeinträchtigt (60 – < 90)	94 (38,7)	84 (34,3)
Mäßig beeinträchtigt (30 – < 60)	25 (10,3)	30 (12,2)

Merkmal	Epcoritamab + R² N = 243	R² N = 245
Leberfunktion gemäß NCI-Kriterien, n (%)		
Normal	217 (89,3)	215 (88,1)
Leichte Dysfunktion	25 (10,3)	26 (10,7)
Moderate Dysfunktion	1 (0,4)	3 (1,2)
Nicht dokumentiert	0	1
Histologischer Krankheitsgrad, n (%)		
1	61 (25,2)	43 (17,9)
2	126 (52,1)	120 (50,0)
3A	52 (21,5)	75 (31,3)
Klassisches FL (nach 5. Edition WHO)	3 (1,2)	2 (0,8)
Nicht dokumentiert	1	5
Jahre seit der Erstdiagnose		
MW (STD)	6,02 (4,884)	6,66 (5,804)
Median (min., max.)	4,54 (0,2, 30,3)	5,32 (0,1, 43,0)
Stadien nach Ann Arbor, n (%)		
I	0	0
II	37 (15,2)	44 (18,0)
III	74 (30,5)	68 (27,8)
IV	132 (54,3)	133 (54,3)
FLIPI, n (%)		
0 – 1	63 (25,9)	56 (22,9)
2	79 (32,5)	76 (31,0)
≥ 3	100 (41,2)	113 (46,1)
Unbekannt	1 (0,4)	0
B-Symptomatik, n (%)		
B-Symptome	38 (15,6)	42 (17,1)
Nachtschweiß	32 (13,2)	35 (14,3)
Gewichtsverlust ^a	11 (4,5)	13 (5,3)
Fieber	3 (1,2)	2 (0,8)
Bulky Disease nach IRC, n (%)		
> 7 cm	47 (19,7)	61 (25,7)
≤ 7 cm	191 (80,3)	176 (74,3)
> 6 cm	76 (31,9)	84 (35,4)
≤ 6 cm	162 (68,1)	153 (64,6)
Nicht dokumentiert	5	8

Merkmal	Epcoritamab + R ² N = 243	R ² N = 245
Krankheitsstatus (nach Stratifikation)		
Zweitlinie, n (%)	157 (64,6)	159 (64,9)
Progress innerhalb 24 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie (POD24)		
Ja	63 (40,1)	63 (39,6)
Nein	94 (59,9)	96 (60,4)
Ab Drittlinie, n (%)	86 (35,4)	86 (35,1)
Progress innerhalb 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie		
Ja	23 (26,7)	23 (26,7)
Nein	63 (73,3)	63 (73,3)
Analysepopulation: ITT-Population a: > 10 % über die letzten sechs Monate CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; POD24: Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Erstlinientherapie; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Tabelle 4-14: Behandlungsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Merkmal	Epcoritamab + R² N = 243	R² N = 245
Patienten mit vorheriger Anti-Lymphom-Therapie, n (%)	243 (100)	245 (100)
Anzahl vorherige Anti-Lymphom-Therapien, n (%)		
MW (STD)	1,7 (1,02)	1,7 (1,07)
Median (min., max.)	1,0 (1, 7)	1,0 (1, 6)
1, n (%)	145 (59,7)	141 (57,6)
2, n (%)	58 (23,9)	61 (24,9)
≥ 3, n (%)	40 (16,5)	43 (17,6)
Vorherige systematische Therapien, n (%)		
Anti-CD20	243 (100)	245 (100)
Anti-CD20-haltige Chemotherapie	239 (98,4)	240 (98,0)
Alkylanzien	238 (97,9)	241 (98,4)
Anthrazykline	166 (68,3)	180 (73,5)
Antimetabolite	42 (17,3)	37 (15,1)
Kortikosteroide	184 (75,7)	193 (78,8)
PI3K-Inhibitoren	8 (3,3)	11 (4,5)
Immunmodulatoren	9 (3,7)	13 (5,3)
Vinca-Alkaloide	192 (79,0)	200 (81,6)
CAR-T-Zelltherapie	1 (0,4)	1 (0,4)
Refraktär auf anti-CD20	104 (42,8)	103 (42,0)
Refraktär auf Alkylanzien	91 (37,4)	96 (39,2)
Doppelt refraktär auf anti-CD20 und Alkylanzien^a	91 (37,4)	91 (37,1)
Refraktär auf CAR-T-Zelltherapie	1 (0,4)	0
Patienten, die R² erhalten haben	8 (3,3)	9 (3,7)
Refraktär auf R ²	1 (0,4)	1 (0,4)
Refraktär auf die erste Anti-Lymphom-Therapie	86 (35,4)	81 (33,1)
Letzte vorherige systemische Anti-Lymphom-Therapie	243 (100)	245 (100)
Anti-CD20	218 (89,7)	216 (88,2)
Anti-CD20-haltige Chemotherapie	189 (77,8)	187 (76,3)
Alkylantien	193 (79,4)	190 (77,6)
Anthrazykline	101 (41,6)	110 (44,9)
Antimetabolite	33 (13,6)	24 (9,8)
Kortikosteroide	133 (54,7)	137 (55,9)
PI3K-Inhibitoren	5 (2,1)	8 (3,3)

Merkmal	Epcoritamab + R² N = 243	R² N = 245
Immunmodulatoren	8 (3,3)	5 (2,0)
Vinca-Alkaloide	122 (50,2)	130 (53,1)
CAR-T-Zelltherapie	1 (0,4)	1 (0,4)
Refraktär auf die letzte Anti-Lymphom-Therapie	84 (34,6)	82 (33,5)
Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten	23 (9,5)	18 (7,3)
Rezidiv ≤ 12 Monate nach der Stammzelltransplantation	2 (0,8)	2 (0,8)
Patienten mit vorheriger Strahlentherapie, n (%)	36 (14,8)	42 (17,1)
Monate seit Ende der letzten Anti-Lymphom-Therapie		
MW (STD)	32,52 (37,319)	35,85 (43,037)
Median (min., max.)	21,52 (0,3, 198,5)	18,14 (0,4, 229,5)
Analysepopulation: ITT-Population a: Doppelt refraktär bezeichnet eine Resistenz gegenüber einer vorherigen anti-CD20-Therapie und gegenüber einer vorherigen Alkylanzientherapie. Als refraktär gilt eine Erkrankung, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: das beste Ansprechen auf die Therapie ist eine stabile Erkrankung oder Progress; ein Progress innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie unabhängig vom zuvor erreichten Ansprechen. CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PI3K: Phosphoinosid-3-Kinase; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STD: Standardabweichung		

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

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

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

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

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

Studie EPCORE FL-1

Studiendesign

Bei der Studie EPCORE FL-1 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² bei Patienten mit r/r FL nach ≥ 1 vorheriger systemischer Therapielinie untersucht.

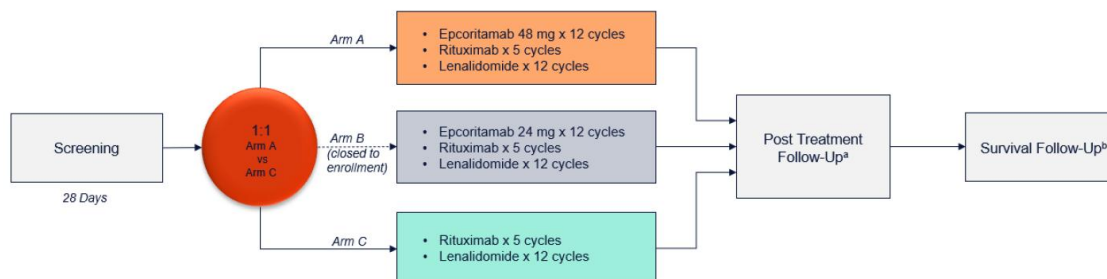
Die Haupteinschlusskriterien für die Studienteilnahme umfassten folgende Punkte: Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und ein histologisch bestätigtes klassisches FL (Grad 1 bis 3A) im Stadium II, III oder IV aufweisen, ohne Hinweise auf eine histologische Transformation in ein aggressives Lymphom, sowie ein Cluster of Differentiation (CD)20-positives Ergebnis in der jüngsten Tumorbiopsie. Zudem musste eine rezidivierende oder refraktäre und messbare Erkrankung gemäß Lugano-Klassifikation 2014 vorliegen und der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes aufgrund der Symptome und/oder der Krankheitslast (z. B. laut Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF]-Kriterien) eine Behandlungsinitiierung benötigen. Die Patienten mussten zudem eine vorherige Anti-Lymphom-Therapie, die einen anti-CD20-monoklonalen Antikörper in Kombination mit Chemotherapie enthielt, erhalten haben.

Die Patienten wurden nach Version 1.0 des Protokolls im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um entweder Epcoritamab 48 mg in Kombination mit R² (Arm A), Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R² (Arm B) oder R² (Arm C) zu erhalten. Auf Basis der klinischen Studiendaten einer laufenden Phase-Ib/II-Studie GCT3013-02 wurde als empfohlene Dosis von Epcoritamab in Kombination mit R² 48 mg identifiziert. Daher wurde Arm B (Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R²) in Version 2.0 des Protokolls nach Einschluss von 61 Patienten für die weitere Rekrutierung geschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur Arm A und Arm C herangezogen, da die Erhaltungsdosis in Arm B nicht der Fachinformation entspricht und demnach Arm B nicht für die Nutzenbewertung relevant ist. Ab Protokollversion 2.0 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 entweder zu Arm A (Epcoritamab 48 mg in Kombination mit R²) oder Arm C (R²) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) und Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie).

Epcoritamab wurde subkutan verabreicht – wöchentlich während der Zyklen 1–3 und anschließend alle 4 Wochen in den Zyklen 4–12. Im ersten Zyklus wurde Epcoritamab nach einem stufenweise ansteigenden Dosierungsschema (Step-Up Dosing, SUD) verabreicht, um das Risiko eines CRS zu verringern. Patienten, die vor Protokollversion 3.0 eingeschlossen wurden, erhielten Epcoritamab nach einem 2-stufigen SUD-Schema (0,16 mg/0,8 mg/48 mg). Patienten, die ab Protokollversion 3.0 eingeschlossen wurden, erhielten Epcoritamab nach einem 3-stufigen SUD-Schema (0,16 mg an Tag 1 des Zyklus 1, 0,8 mg an Tag 8 des Zyklus 1

und 3 mg an Tag 15 des Zyklus 1). Anschließend wurden volle Dosen von Epcoritamab bis zum Abschluss der Behandlung nach Zyklus 12, Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Widerruf der Einwilligung (je nachdem, was zuerst eintrat) verabreicht. Für die Analyse wurden Patienten nach allen Protokollversionen berücksichtigt.

R² (Lenalidomid + Rituximab) wurde in beiden Studienarmen gleichermaßen verabreicht. Rituximab wurde in Zyklus 1 (Woche 1 bis 4) einmal wöchentlich intravenös mit 375 mg/m² verabreicht, anschließend in den Zyklen 2 bis 5 an Tag 1 Q4W. Lenalidomid wurde oral mit 20 mg an den Tagen 1 bis 21 der Zyklen 1 bis 12 verabreicht.



- Subjects who completed treatment or discontinued treatment for reasons other than disease progression will proceed to Post-Treatment Follow-up.
- Subjects who have confirmed disease progression, or refuse Post-Treatment Follow-up visits will proceed to Survival Follow-up.

Abbildung 2: Studiendesign der Studie EPCORE FL-1

Quelle: (51)

Es handelte sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine offene Studie. Ein IRC wurde eingebunden, um eine unabhängige Beurteilung von radiologischen Tumormessungen zu ermöglichen. Die dualen primären Endpunkte der Studie EPCORE FL-1 waren PFS und BOR, bestehend aus CR oder PR. Das PFS war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression durch IRC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden das CR nach IRC und das OS erhoben. Weitere Endpunkte waren unter anderem die patientenberichteten Endpunkte FACT-Lym, EQ-5D VAS, PGI-S, PGI-C, DoR, DoCR, TTNTLT sowie Sicherheitsendpunkte.

Datenschnitte

Für die Studie EPCORE FL-1 waren die folgenden Interimsanalysen für die Wirksamkeit als auch für die Futility präspezifiziert.

- 1. Interimsanalyse:** Sobald 232 Patienten in die Studie randomisiert wurden (Arm A und Arm C) und mindestens 12 Monate (48 Wochen) Nachbeobachtungszeit vorlagen, wurde die erste PFS-Interimsanalyse (PFS IA 1) durchgeführt. Der **Datenschnitt für die 1. Interimsanalyse erfolgte am 10. Januar 2025.**

- **2. Interimsanalyse:** Sobald in der ITT-Population (Arm A und Arm C) 136 PFS-Ereignisse (75 % Information Fraction) beobachtet wurden, wurde die zweite PFS-Interimsanalyse (PFS IA 2) durchgeführt. Der **Datenschnitt für die 2. Interimsanalyse erfolgte am 24. Mai 2025.**
- Die finale PFS-Analyse (PFS-FA) wird durchgeführt, sobald in der ITT-Population (Arm A und Arm C) 181 PFS-Ereignisse beobachtet wurden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt zur 2. Interimsanalyse vom 24. Mai 2025 herangezogen, da es sich bei diesem Datenschnitt um den aktuellsten bereits erfolgten Datenschnitt handelt.

Analysepopulationen

Als Analysepopulation wurde für die Wirksamkeitsendpunkte und für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die ITT-Population herangezogen. Diese umfasste alle zu Arm A oder Arm C randomisierten Patienten, welche basierend auf der bei der Randomisierung zugewiesenen Studienmedikation analysiert werden.

Für die Sicherheitsendpunkte basiert die Auswertung auf der Sicherheitspopulation, wobei die Analyse auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation beruht. In dieser Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Wenn ein Patient mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten hat, wird dieser als zu Behandlungsarm Arm A gehörend ausgewertet. Wenn ein Patient keine Dosis Epcoritamab erhalten hat, wird sein tatsächlicher Behandlungsarm als Arm C betrachtet.

In der Studie EPCORE FL-1 wurden insgesamt 448 Patienten in die Studienarme A und C randomisiert, davon 243 Patienten zu Epcoritamab 48 mg in Kombination mit R² (Arm A) und 245 Patienten zu R² (Arm C). Es erhielten alle Patienten im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² mindestens eine Dosis Epcoritamab. Im R²-Arm erhielten 7 Patienten (2,9 %) keine Studienmedikation.

Studienpopulation

Die demografischen und die krankheitsspezifischen Charakteristika (Tabelle 4-13) der Studienpopulation in der Studie EPCORE FL-1 waren insgesamt zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgewogen.

Das mediane Alter der Patienten mit Epcoritamab in Kombination mit R² lag bei 60 Jahren und im R²-Arm bei 63 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war in beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² waren 57,2 % der Patienten männlich und 42,8 % weiblich, während im R²-Arm 56,3 % der Patienten männlich und 43,7 % weiblich waren. Das Gewicht der Patienten lag im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² im Median bei 74,1 kg und im R²-Arm bei 76,5 kg. Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch (70,6 % im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 76,0 % im R²-Arm) oder asiatisch (26,5 % vs. 22,3 %). Ein Viertel der Patienten (23,9 % im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 24,5 % im R²-Arm) stammten aus den USA oder Westeuropa.

Ein Großteil der Patienten zeigte zu Baseline einen ECOG-PS von 0 (68,3 % im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 69,4 % im R²-Arm). Knapp 30 % hatten einen ECOG-PS von 1 (29,6 % im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 27,8 % im R²-Arm) und 5 Patienten (2,1 %) im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² sowie 7 Patienten (2,9 %) im R²-Arm wiesen einen ECOG-PS von 2 auf.

Bei der Mehrheit der Patienten war die Nierenfunktion normal (51,0 % vs. 53,5 %), bei knapp 90 % lag eine normale Leberfunktion vor (89,3 % vs. 88,1 %). Sowohl im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² als auch im R²-Arm wies ca. die Hälfte der Patienten ein FL Grad 2 auf (52,1 % im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 50,0 % im R²-Arm). Ein Großteil der Patienten hatte ein FL im Stadium IV nach Ann Arbor (jeweils 54,3 % der Patienten). In beiden Studienarmen waren die drei Risikogruppen nach FLIPI-Wert gleichermaßen verteilt. Der Anteil der Patienten mit niedrigem Risiko (FLIPI-Wert 0–1) lag bei 25,9 % im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 22,9 % im R²-Arm, mit mittlerem Risiko (FLIPI-Wert 2) bei 32,5 % vs. 31,0 % und mit hohem Risiko (FLIPI-Wert ≥ 3) bei 41,2 % vs. 46,1 %.

Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 4,54 Jahren im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 5,32 Jahren im R²-Arm. B-Symptome zeigten sich zu Baseline bei 15,6 % der Patienten im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 17,1 % im R²-Arm, das häufigste Symptom dabei war Nachtschweiß.

Der Anteil der Patienten mit einer Bulky Disease von > 7 cm lag im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² bei 19,7 % und im R²-Arm bei 25,7 %. Eine Bulky Disease > 6 cm wiesen 31,9 % bzw. 35,4 % der Patienten auf. Es befanden sich jeweils ca. 64 % der Patienten je Behandlungsarm in der Zweitlinie. Ca. 60 % dieser Patienten (59,9 % vs. 60,4 %) hatten keinen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Initiierung der Erstlinientherapie. Bei den Patienten in der dritten oder einer späteren Therapielinie (35,4 % vs. 35,1 %) lag in beiden Armen bei 73,3 % der Patienten das Ende der letzten vorangegangenen Therapie mindestens 6 Monate zurück.

Eine vorherige Anti-Lymphom-Therapie, die einen anti-CD20-monoklonalen Antikörper in Kombination mit Chemotherapie enthielt, war ein Einschlusskriterium der Studie. Alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten dementsprechend zuvor bereits eine systemische Anti-Lymphom-Therapie erhalten, die Anzahl lag im Median bei jeweils einer Therapie (Tabelle 4-14). Die häufigsten vorherigen systemischen Therapien waren anti-CD20-Antikörper (100 % der Patienten), anti-CD20-haltige Chemotherapie (ca. 98 %), Alkylanzien, Vinca-Alkaloide, Kortikosteroide und Anthrazykline. Eine Stammzelltransplantation erhielten 9,5 % bzw. 7,3 % der Patienten und eine vorherige Strahlentherapie 14,8 % bzw. 17,1 % der Patienten. 42,8 % der Patienten im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 42,0 % im R²-Arm waren refraktär auf anti-CD20-Therapie und 37,4 % bzw. 39,2 % der Patienten waren refraktär auf Alkylanzien. Doppelt refraktär (refraktär gegenüber einer vorherigen anti-CD20-Therapie und gegenüber einer vorherigen Alkylanzientherapie) sind jeweils ca. 37 % der Patienten. Als refraktär gilt eine Erkrankung, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: das beste Ansprechen auf die Therapie ist eine stabile Erkrankung oder Progress; ein

Progress innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie unabhängig vom zuvor erreichten Ansprechen.

Als letzte vorherige systemische Anti-Lymphom-Therapie erhielten die meisten Patienten anti-CD20, anti-CD20-haltige Chemotherapie und Alkylanzien. Darauf refraktär waren 34,6 % der Patienten im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 33,5 % im R²-Arm. Im Median lagen 21,52 Monate im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² und 18,14 Monate im R²-Arm zwischen dem Ende der letzten Anti-Lymphom-Therapie und der ersten Dosis der Studienmedikation.

Tabelle 4-15: Patientendisposition in der Studie EPCORE FL-1

Merkmal	Epcoritamab + R ²	R ²
Patientendisposition		
Randomisierte Patienten	243	245
Patienten erhielten niemals eine Studienmedikation	0	7 (2,9)
Patienten erhielten die geplante Studienmedikation	243 (100)	238 (97,1)
Studienabbrüche		
Noch in der Studie, n (%)	229 (94,2)	204 (83,3)
Studie abgebrochen, n (%)	14 (5,8)	41 (16,7)
Primärer Grund für den Studienabbruch, n (%)		
Tod	10 (4,1)	24 (9,8)
Lost-to-Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten	4 (1,6)	17 (6,9)
Therapieabbrüche		
Epcoritamab		
Therapie mit Epcoritamab abgebrochen, n (%)	50 (20,6)	-
Primärer Grund für den Therapieabbruch, n (%)		
UE	20 (8,2)	-
Lost-to-Follow-up	0	-
Krankheitsprogression	15 (6,2)	-
Abbruch auf Wunsch des Patienten	9 (3,7)	-
SARS-CoV-2-Infektion	2 (0,8)	-
Andere	4 (1,6)	-

Merkmals	Epcoritamab + R ²	R ²
Rituximab		
Therapie mit Rituximab abgebrochen, n (%)	15 (6,2)	45 (18,4)
Primärer Grund für den Therapieabbruch, n (%)		
UE	7 (2,9)	12 (4,9)
Lost-to-Follow-up	0	0
Krankheitsprogression	4 (1,6)	16 (6,5)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (0,8)	9 (3,7)
SARS-CoV-2-Infektion	0	0
Andere	2 (0,8)	8 (3,3)
Lenalidomid		
Therapie mit Lenalidomid abgebrochen, n (%)	69 (28,4)	116 (47,3)
Primärer Grund für den Therapieabbruch, n (%)		
UE	43 (17,7)	30 (12,2)
Lost-to-Follow-up	0	0
Krankheitsprogression	13 (5,3)	62 (25,3)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	7 (2,9)	14 (5,7)
SARS-CoV-2-Infektion	2 (0,8)	0
Andere	4 (1,6)	10 (4,1)
Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-Treat; n: Patienten mit Ereignis; R ² : Lenalidomid + Rituximab; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Die Patientendisposition war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, wenngleich ein etwas größerer Anteil an Patienten im R²-Arm die Studie abgebrochen hat (5,8 % unter Epcoritamab in Kombination mit R² vs. 16,7 % im R²-Arm). Die primären Gründe für den Studienabbruch im R²-Arm waren Tod (9,8 %) und die Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten (6,9 %).

Darüber hinaus brachen im R²-Arm deutlich mehr Patienten die Therapie mit Lenalidomid ab (28,4 % unter Epcoritamab in Kombination mit R² vs. 47,3 % im R²-Arm). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist zu einem großen Teil auf eine Krankheitsprogression als primärer Grund für den Therapieabbruch zurückzuführen (5,3 % vs. 25,3 %).

Tabelle 4-16: Behandlungsdauern in der Studie EPCORE FL-1

Merkmal	Epcoritamab + R ² (N = 243)	R ² (N = 238)
Behandlungsdauern		
Epcoritamab		
Begonnene Epcoritamab-Zyklen		
MW (STD)	10,2 (2,95)	
Median (min, max)	12,0 (1, 12)	
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (STD)	9,59 (2,776)	
Median (min, max.)	10,41 (0,3, 15,4)	
Rituximab		
Begonnene Rituximab-Zyklen		
MW (STD)	4,8 (0,77)	4,6 (1,00)
Median (min, max)	5,0 (1, 8)	5,0 (1,6)
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (STD)	4,20 (1,241)	3,54 (0,949)
Median (min, max.)	3,94 (0,3, 11,5)	3,71 (0,0, 5,3)
Lenalidomid		
Begonnene Lenalidomid-Zyklen		
MW (STD)	9,8 (3,13)	9,0 (3,46)
Median (min, max)	12,0 (1, 12)	11,0 (1, 12)
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (STD)	9,72 (3,132)	8,36 (3,339)
Median (min, max.)	10,91 (0,3, 19,3)	9,91 (0,1, 13,3)
Analysepopulation: Safety Population		
MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; R ² : Lenalidomid + Rituximab; STD: Standardabweichung		

Die Behandlungsarme waren hinsichtlich der Behandlungsdauern mit Rituximab und Lenalidomid ausgeglichen.

Tabelle 4-17: Erste Folgetherapie in der Studie EPCORE FL-1

Merkmal	Epcoritamab + R ² (N = 243)	R ² (N = 245)
Folgetherapien, n (%)		
Patienten mit Folgetherapien	15 (6,2)	78 (31,8)
Systemische Anti-Lymphom-Therapie	15 (6,2)	72 (29,4)
Anti-CD20-Antikörper	10 (4,1)	31 (12,7)

Merkmal	Epcoritamab + R² (N = 243)	R² (N = 245)
Anti-CD20-Antikörper-haltige Chemotherapie	6 (2,5)	8 (3,3)
Alkylanzien	5 (2,1)	15 (16,1)
Anthrazykline	2 (0,8)	4 (1,6)
Antimetabolit	3 (1,2)	8 (3,3)
Kortikosteroide	3 (1,2)	5 (2,0)
PI3K-Inhibitoren	1 (0,4)	1 (0,4)
Immunmodulatoren	1 (0,4)	2 (0,8)
Vinca-Alkaloide	1 (0,4)	3 (1,2)
CAR-T-Zelltherapie	0	12 (4,9)
Patienten mit nachfolgender Strahlentherapie	0	6 (2,4)
Analysepopulation: ITT-Population		
CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; ITT: Intention-to-Treat; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; R ² : Lenalodomid + Rituximab		

Mindestens eine erste Folgetherapie hatten im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² 15 Patienten (6,2 %) begonnen, im R²-Arm waren es 78 Patienten (31,8 %).

Im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² war die häufigste systemische Anti-Lymphom-Therapie eine Therapie mit anti-CD20-Antikörpern (10 Patienten [4,1 %]), gefolgt von einer anti-CD20-Antikörper-haltigen Chemotherapie (6 Patienten [2,5 %]) und Alkylanzien (5 Patienten [2,1 %]).

Die häufigste systemische Anti-Lymphom-Therapie im R²-Arm war eine Therapie mit anti-CD20-Antikörpern (31 Patienten [12,7 %]), gefolgt von Alkylanzien (15 Patienten [16,1 %]) und chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien (12 Patienten [4,9 %]). In Tabelle 4-18 werden ergänzend alle Folgetherapien dargestellt.

Tabelle 4-18: Folgetherapien in der Studie EPCORE FL-1

Merkmal	Epcoritamab + R² (N = 243)	R² (N = 245)
Folgetherapien, n (%)		
Patienten mit Folgetherapien	15 (6,2)	78 (31,8)
Systemische Anti-Lymphom-Therapie	15 (6,2)	72 (29,4)
Anti-CD20-Antikörper	12 (4,9)	36 (14,7)
Anti-CD20-Antikörper-haltige Chemotherapie	7 (2,9)	9 (3,7)
Alkylanzien	8 (3,3)	18 (7,3)

Merkmal	Epcoritamab + R² (N = 243)	R² (N = 245)
Anthrazykline	2 (0,8)	5 (2,0)
Antimetabolit	5 (2,1)	14 (5,7)
Kortikosteroide	4 (1,6)	7 (2,9)
PI3K-Inhibitoren	1 (0,4)	1 (0,4)
Immunmodulatoren	1 (0,4)	3 (1,2)
Vinca-Alkaloide	1 (0,4)	5 (2,0)
CAR-T-Zelltherapie	3 (1,2)	18 (7,3)
Patienten mit nachfolgender Strahlentherapie	1 (0,4)	8 (3,3)
Patienten mit nachfolgender SZT	1 (0,4)	0
Analysepopulation: ITT-Population		
CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; ITT: Intention-to-Treat; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; R ² : Lenalodomid + Rituximab; SZT: Stammzelltransplantation		

Mindestens eine Folgetherapie hatten im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² 15 Patienten (6,2 %) begonnen, im R²-Arm waren es 78 Patienten (31,8 %). Die häufigste systemische Anti-Lymphom-Therapie im R²-Arm war eine Therapie mit anti-CD20-Antikörpern (36 Patienten [14,7 %]), gefolgt von Alkylanzien (18 Patienten [7,3 %]) und chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien (18 Patienten [7,3 %]).

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauern pro Endpunkt in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Epcoritamab + R²	R²
Gesamtüberleben		
n	243	245
MW (SD)	15,36 (5,80)	14,22 (6,18)
Median (Min-Max)	14,55 (0,39-31,01)	13,67 (0,03-29,73)
Progressionsfreies Überleben		
n	243	245
MW (SD)	13,04 (5,71)	9,27 (5,65)
Median (Min-Max)	11,43 (0,03-27,66)	7,59 (0,03-28,09)
Dauer des Ansprechens		
n	231	194
MW (SD)	9,90 (5,38)	7,17 (5,15)
Median (Min-Max)	8,44 (0,03-23,92)	7,10 (0,03-24,87)

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
Dauer des kompletten Ansprechens		
n	201	122
MW (SD)	9,13 (5,38)	7,25 (5,23)
Median (Min-Max)	7,72 (0,03-23,92)	7,16 (0,03-24,87)
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie		
n	243	245
MW (SD)	14,85 (5,96)	12,08 (6,19)
Median (Min-Max)	14,13 (0,39-31,01)	11,96 (0,03-29,17)
EQ-5D VAS		
n	243	236
MW (SD)	13,09 (5,45)	10,27 (5,41)
Median (Min-Max)	12,06 (0,03-29,24)	10,15 (0,03-28,25)
PGI-C		
n	240	229
MW (SD)	13,50 (5,16)	11,78 (5,38)
Median (Min-Max)	12,32 (1,15-29,24)	11,17 (0,95-28,25)
PGI-S		
n	243	236
MW (SD)	13,34 (5,34)	11,45 (5,69)
Median (Min-Max)	12,22 (0,03-29,24)	11,14 (0,03-28,25)
FACT-Lym		
n	243	237
MW (SD)	13,42 (5,37)	11,47 (5,69)
Median (Min-Max)	12,32 (0,07-29,24)	11,14 (0,03-28,25)
Unerwünschte Ereignisse		
n	243	238
MW (SD)	11,24 (3,03)	9,16 (3,37)
Median (Min-Max)	12,29 (0,36-20,27)	10,09 (0,13-14,29)
Analysepopulation: ITT-Population; für unerwünschte Ereignisse Safety Population. Für die Beobachtungsdauern werden deskriptive Statistiken angegeben, berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Ereignisses bzw. der Zensierung (bei patientenberichteten Endpunkten bis zum Zeitpunkt der letzten nicht fehlenden Bewertung.) EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R²: Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie EPCORE FL-1 sind aufgrund der Strukturgleichheit der Studienpopulation mit der Patientenpopulation in der deutschen Routineversorgung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen keine Hinweise vor, die dieser Annahme entgegenstehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EPCORE FL-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene untersucht. Auf Studienebene ist aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung, aktivkontrolliert) und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität/ Gesundheitszustand					Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglich- keit
	Gesamt- überleben	Progressions- freies Überleben	Tumor- ansprechen ^a	Zeit bis zur nächsten Anti- Lymphom- Therapie	EQ-5D VAS	PGI	FACT-Lym	Unerwünschte Ereignisse
EPCORE FL-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Die Analysen zum Tumoransprechen umfassen die Gesamtansprechrate (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen), das komplette und partielle Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens und die Dauer des kompletten Ansprechens. EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; PGI: Patient Global Impression; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie								

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

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

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

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

einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien

erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt

wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Folgende Analysen werden dargestellt: • Zeit bis zum Tod Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Auswertungen erfolgten wie präspezifiziert. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R².
HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; R ² : Lenalidomid + Rituximab	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben 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
EPCORE FL-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren hinsichtlich der Studientherapie verblindet. Allerdings wird die Erhebung dieses Endpunkts aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit nicht von dem offenen Studiendesign beeinträchtigt. Somit ist beim OS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	Epcoritamab + R ² vs. R ²
Gesamtüberleben			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/243 (4,1)	25/245 (10,2)	
4-Monats-Rate [95 %-KI]	98,8 [96,2; 99,6]	97,5 [94,5; 98,9]	
8-Monats-Rate [95 %-KI]	97,1 [93,9; 98,6]	94,1 [90,2; 96,4]	
12-Monats-Rate [95 %-KI]	96,6 [93,2; 98,3]	90,1 [85,4; 93,4]	
16-Monats-Rate [95 %-KI]	95,8 [92,0; 97,8]	88,8 [83,6; 92,4]	
20-Monats-Rate [95 %-KI]	94,9 [90,3; 97,3]	87,0 [80,3; 91,5]	
Median (Monate) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b			0,38 [0,18; 0,80] 0,0077
Analysepopulation: ITT-Population			
a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) und Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .			
b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Region und Krankheitsstatus.			
HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen: Nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Für den Endpunkt OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,18; 0,80]; p = 0,0077). Die Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² führte zu einer Reduktion des Sterberisikos um 62 % verglichen mit R². Die mediane Überlebenszeit wurde jeweils nicht erreicht. Nach 16 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² bei 95,8 %, unter R² lag die Überlebenswahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt bei 88,8 %.

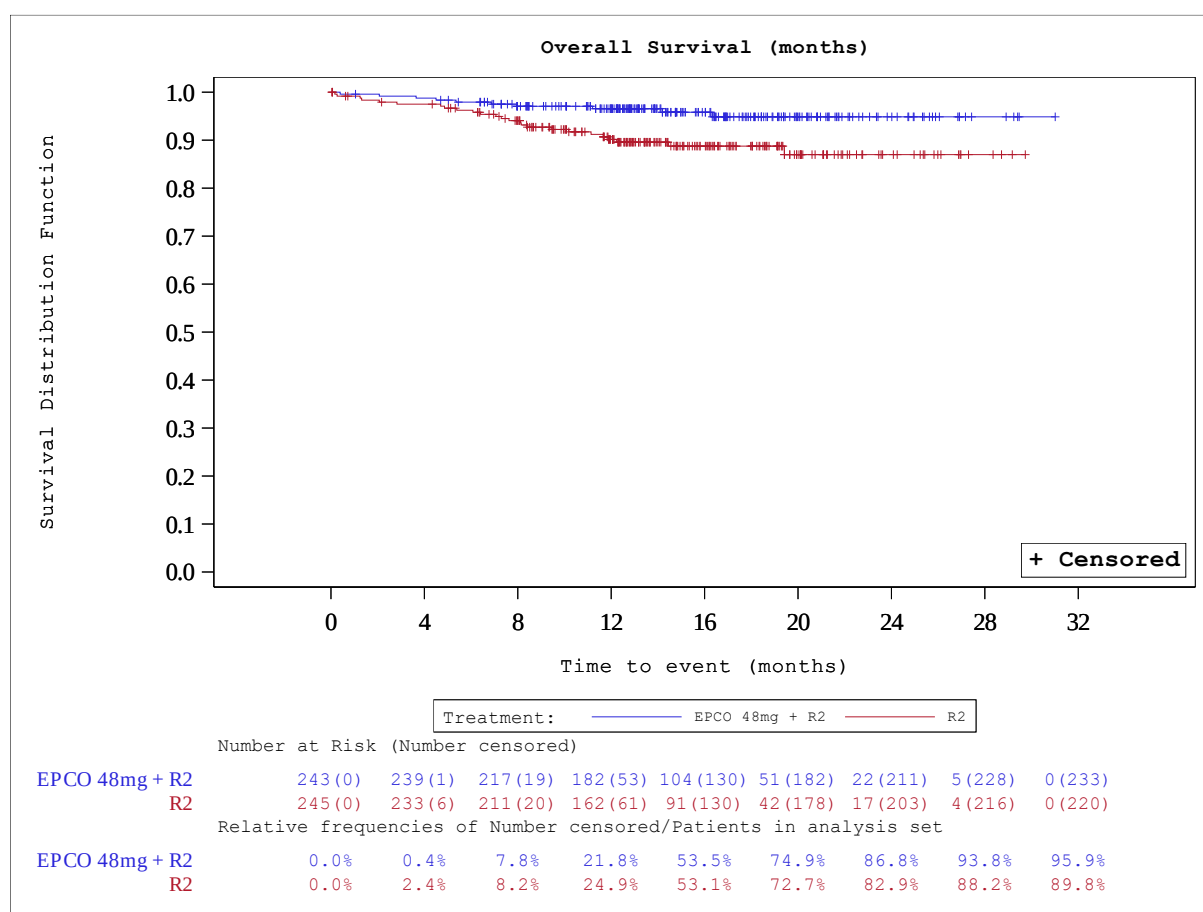


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

EPCO: Epcoritamab; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

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

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	Das PFS wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression, bewertet durch ein IRC nach Lugano-Kriterien, oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression wurde definiert als das früheste Datum der dokumentierten Progression, nachdem keine weitere PR oder CR mehr erreicht wurde. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Folgende Analysen wurden dargestellt: • Zeit bis zur Progression oder Tod gemäß IRC Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Auswertungen erfolgten wie präspezifiziert. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R².
CR: Komplettes Ansprechen; HR: Hazard-Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; R²: Lenalidomid + Rituximab	

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 Progressionsfreies Überleben 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
EPCORE FL-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt PFS wurde jedoch neben der Auswertung durch die Prüfarzte auch von einem IRC evaluiert. Somit ist beim PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	Epcoritamab + R ² vs. R ²
Progressionsfreies Überleben			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	35/243 (14,4)	106/245 (43,3)	
4-Monats-Rate [95 %-KI]	95,8 [92,4; 97,7]	90,4 [85,8; 93,6]	
8-Monats-Rate [95 %-KI]	90,8 [86,3; 93,9]	67,1 [60,0; 73,2]	
12-Monats-Rate [95 %-KI]	86,3 [80,8; 90,3]	48,8 [40,9; 56,2]	
16-Monats-Rate [95 %-KI]	85,5 [79,7; 89,7]	40,2 [31,8; 48,4]	
20-Monats-Rate [95 %-KI]	77,5 [67,0; 85,0]	34,3 [25,0; 43,8]	
Median (Monate) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	11,66 [11,07; 15,15]	
HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b			0,21 [0,14; 0,31] < 0,0001
Analysepopulation: ITT-Population			
a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) und Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie).			
b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Region und Krankheitsstatus. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .			
HR: Hazard-Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Für den Endpunkt PFS nach IRC zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,14; 0,31]; p < 0,0001). Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hatten eine signifikant längere Zeit bis zur Progression oder Tod als Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei

11,66 Monaten. Nach 16 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit ohne Progress am Leben zu sein unter Epcoritamab in Kombination mit R² bei 85,5 %, unter R² lag die Wahrscheinlichkeit ohne Progress am Leben zu sein zu diesem Zeitpunkt bei 40,2 %.

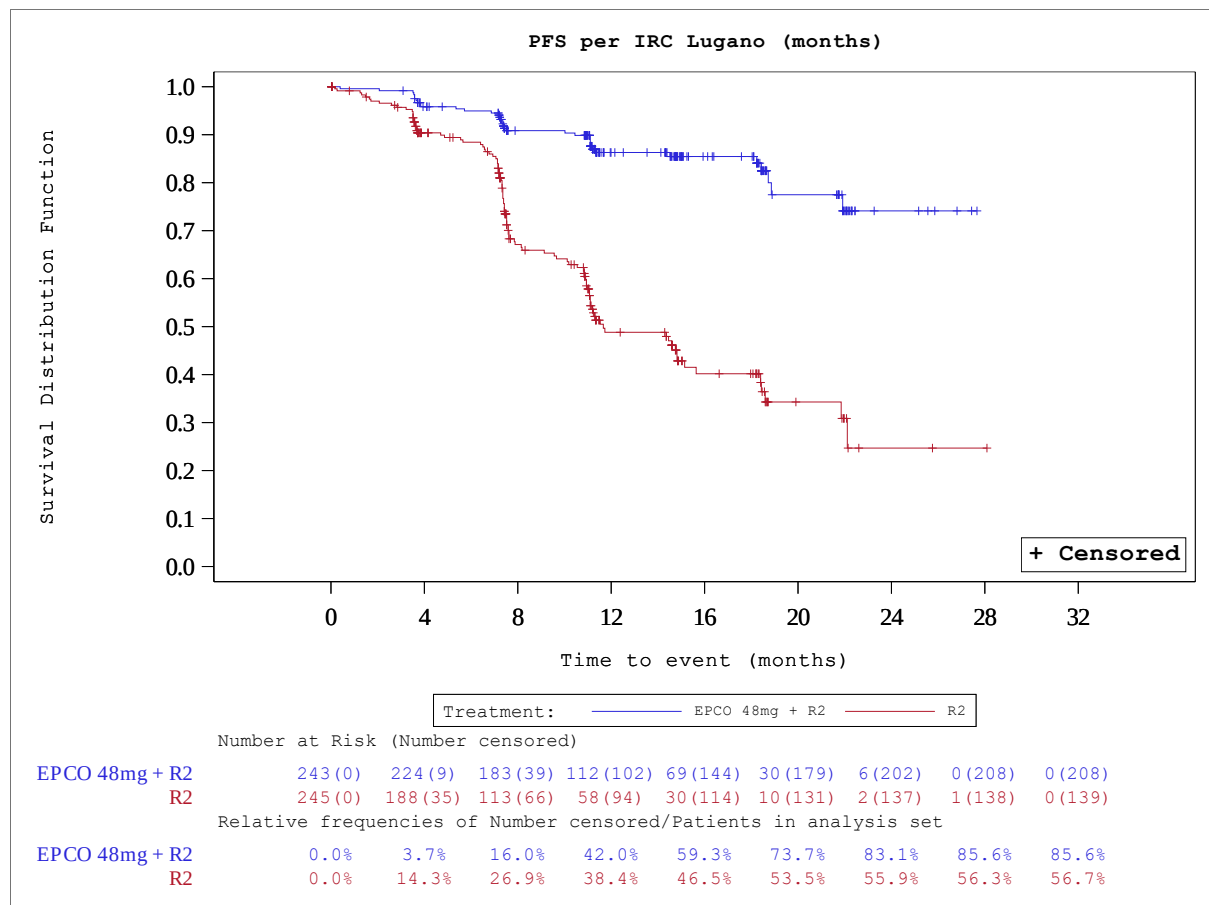


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

EPCO: Epcoritamab; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; R²: Lenalidomid + Rituximab

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.3 Tumoransprechen – RCT

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	Das Tumoransprechen wurde anhand des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response, BOR), bestehend aus komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), gemäß Beurteilung durch ein IRC nach Lugano-Kriterien ausgewertet. Die Gesamtansprechrate (Objective Response Rate, ORR) wurde aus der Anzahl an Patienten mit einem BOR geteilt durch die Anzahl an Patienten mit auswertbarem Ansprechen berechnet. Patienten ohne Beurteilung gemäß IRC nach Lugano-Kriterien wurden als Non-Responder behandelt. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Folgende Analysen werden dargestellt: • Binäre Analyse des BOR • Binäre Analyse des CR • Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (DoR und DoCR) <u>Ergänzende Analysen</u> Dauer des Ansprechens (DoR): Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR): Die Dauer des kompletten Ansprechens ist definiert als die Zeit vom ersten kompletten Ansprechen bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. RR und OR > 1 und RD > 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². Bei den Ereigniszeitanalysen (DoR und DoCR) bedeutet ein HR < 1 einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; OR: Odds-Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; R²: Lenalidomid + Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen 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
M20-638	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt Tumoransprechen wurde jedoch durch ein IRC evaluiert. Somit ist beim Tumoransprechen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Tumorsprechen nach Bewertung des IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	Epcoritamab + R ² vs. R ²		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
BOR (komplettes oder partiell Ansprechen)	231/243 (95,1)	194/245 (79,2)	1,20 [1,12; 1,29] < 0,0001	5,40 [2,76; 10,58] < 0,0001	15,99 [10,29; 21,69] < 0,0001
Komplettes Ansprechen	201/243 (82,7)	122/245 (49,8)	1,67 [1,45; 1,91] < 0,0001	5,16 [3,35; 7,93] < 0,0001	33,07 [25,33; 40,80] < 0,0001
Partielles Ansprechen	30/243 (12,3)	72/245 (29,4)	0,42 [0,29; 0,62] < 0,0001	0,33 [0,21; 0,53] < 0,0001	-17,08 [-24,07; -10,09] < 0,0001
Analysepopulation: ITT-Population OR, RR und RD aus CMH-Test stratifiziert bezüglich Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) und Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie). KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. RR und OR > 1 und RD > 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² . BOR: Best Overall Response; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens nach Bewertung des IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Epcoritamab + R ²		R ²		Epcoritamab + R ² vs. R ²
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
Dauer des Ansprechens (komplettes oder partiell Ansprechen)	25/231 (10,8)	NA [NA; NA]	74/194 (38,1)	11,50 [8,51; 18,60]	0,19 [0,12; 0,30] < 0,0001
Dauer des kompletten Ansprechens	16/201 (8,0)	NA [NA; NA]	35/122 (28,7)	18,60 [11,07; NA]	0,21 [0,11; 0,39] < 0,0001
Analysepopulation: ITT-Population a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) und Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie). b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Region und Krankheitsstatus. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .					

Endpunkt	Epcoritamab + R ²		R ²		Epcoritamab + R ² vs. R ²
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
HR: Hazard-Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Für den Endpunkt Tumoransprechen nach IRC zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,12; 1,29]; $p < 0,0001$). Bei 231 von 243 Patienten (95,1 %), die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, lag ein partielles oder komplettes Ansprechen vor. Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, wurde bei 194 von 245 Patienten (79,2 %) ein partielles oder komplettes Ansprechen beobachtet.

Hinsichtlich eines CR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und noch deutlicherer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,91]; $p < 0,0001$). Bei 201 von 243 Patienten (82,7 %), die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, lag ein CR vor, während dies bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, bei lediglich 49,8 % der Patienten der Fall war. Hinsichtlich eines PR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,29; 0,62]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, lag bei 72 von 245 Patienten (29,4 %) nur ein partielles Ansprechen vor, während mit Epcoritamab in Kombination mit R² der überwiegende Teil der Patienten ein komplettes Ansprechen erreichte und bei 30 von 245 Patienten (12,3 %) ein partielles Ansprechen beobachtet wurde.

Für die DoR (CR oder PR) nach IRC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,12; 0,30]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hielt das Ansprechen über eine signifikant längere Zeit an, als bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 11,50 Monaten.

Für die DoCR nach IRC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,11; 0,39]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hielt das CR über eine signifikant längere Zeit an, als bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 18,60 Monaten.

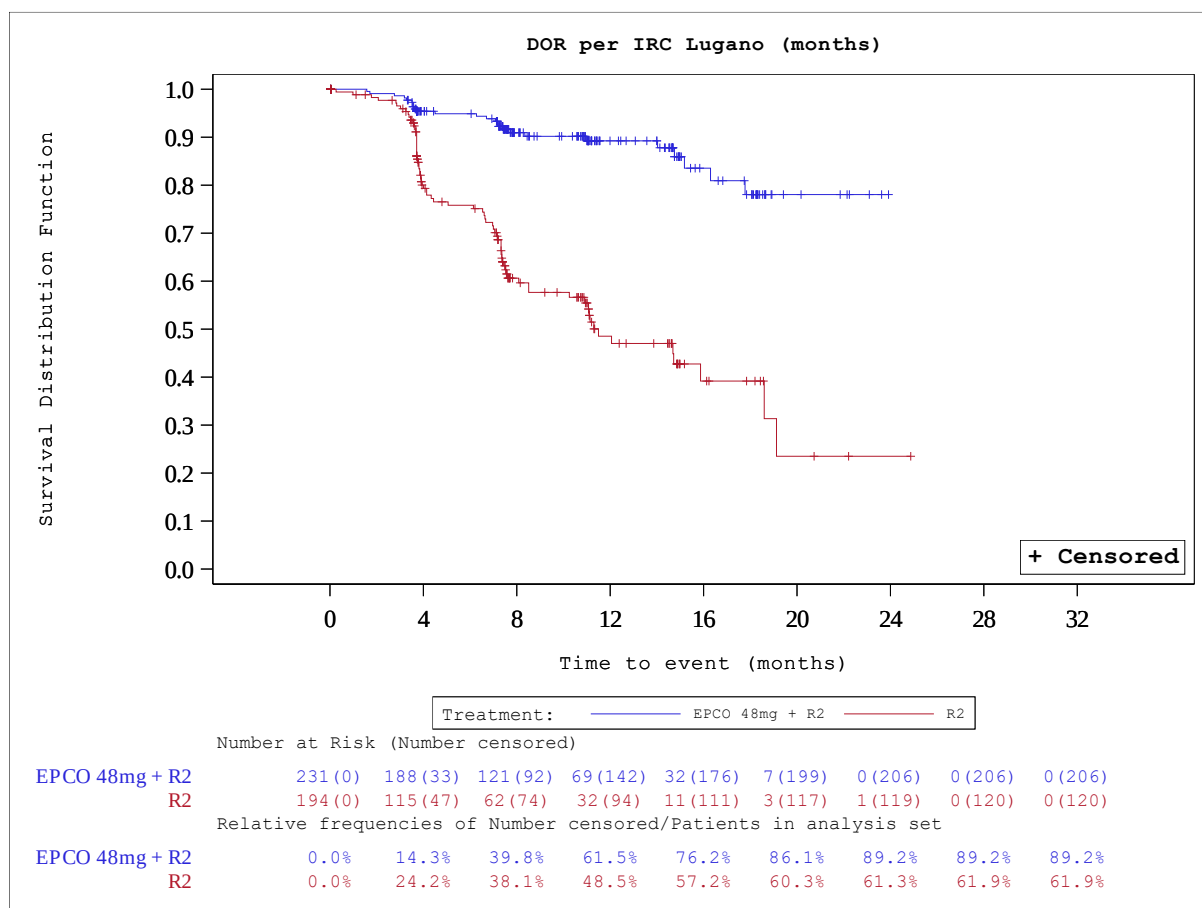


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für DoR (CR oder PR) in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

CR: Komplettes Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; EPCO: Epcoritamab; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; PR: Partielles Ansprechen; R²: Lenalidomid + Rituximab

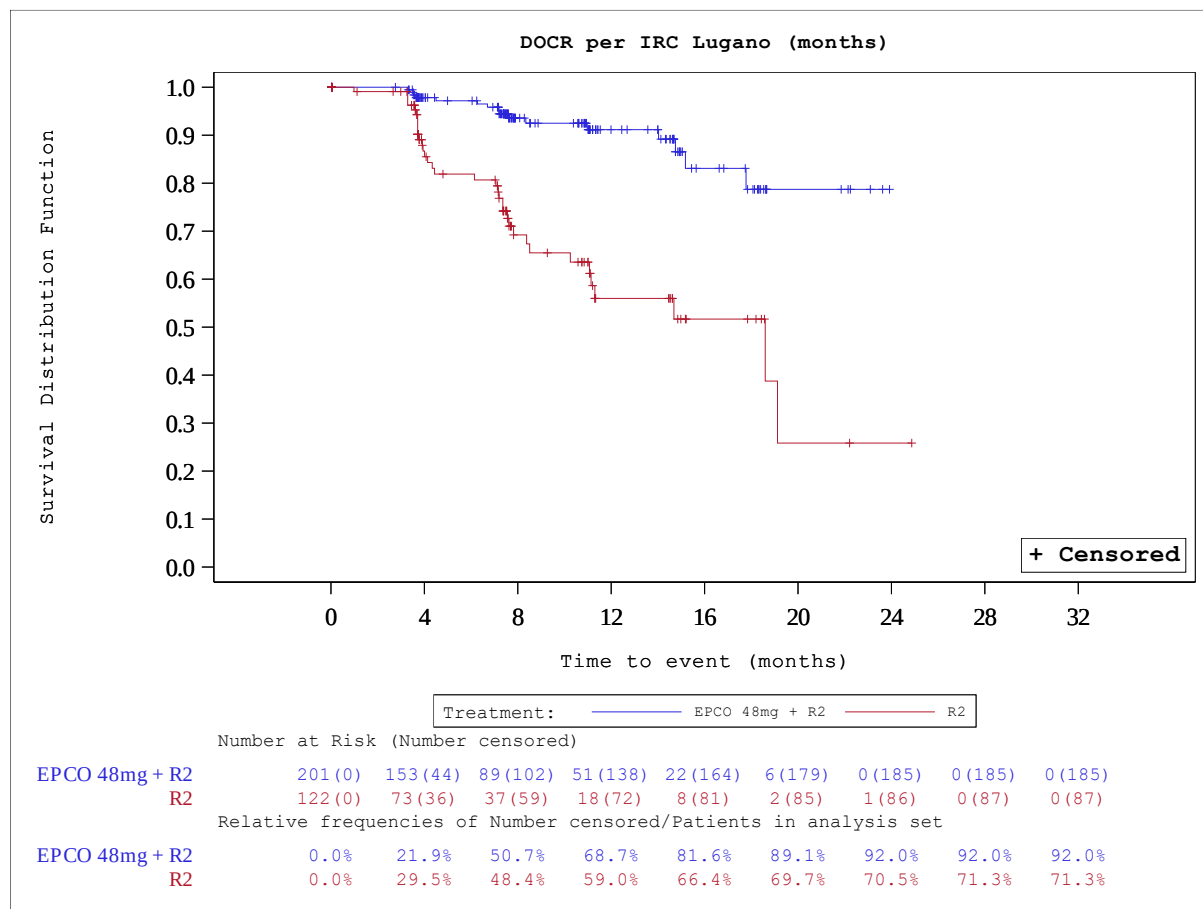


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)
 DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; EPCO: Epcoritamab; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.4 Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie – RCT

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	Die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT) wurde definiert als die Zeit (in Monaten) von Randomisierung bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie oder bis zum Tod infolge einer Krankheitsprogression – je nachdem, was zuerst eintritt. Ein Tod infolge einer Krankheitsprogression wurde als Ereignis gewertet. Ein Tod aus anderen Ursachen wurde zum Todesdatum zensiert. Patienten, die keine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen haben, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie ohne eine solche Therapie am Leben waren, zensiert. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Folgende Analysen werden dargestellt: • Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Auswertungen erfolgten wie präspezifiziert. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R².
HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; R ² : Lenalidomid + Rituximab; TTNLT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPCORE FL-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-33 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Entscheidung für eine Anti-Lymphom-Therapie erfolgte jedoch auf Grundlage einer radiologischen Bewertung und nach Maßgabe des Arztes, somit ist bei der Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	Epcoritamab + R ² vs. R ²
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/243 (6,2)	77/245 (31,4)	
4-Monats-Rate [95 %-KI]	99,6 [97,1; 99,9]	95,8 [92,3; 97,7]	
8-Monats-Rate [95 %-KI]	95,7 [92,2; 97,7]	83,7 [78,3; 87,9]	
12-Monats-Rate [95 %-KI]	94,1 [90,1; 96,6]	74,4 [67,9; 79,8]	
16-Monats-Rate [95 %-KI]	92,8 [88,3; 95,6]	64,9 [57,1; 71,6]	
20-Monats-Rate [95 %-KI]	92,8 [88,3; 95,6]	54,8 [45,0; 63,6]	
Median (Monate) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	24,34 [18,20; NA]	
HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b			0,15 [0,09; 0,27] < 0,0001
Analysepopulation: ITT-Population			
a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Stratifizierungsfaktoren waren Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) und Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie).			
b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Region und Krankheitsstatus. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .			
HR: Hazard-Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Für die Zeit bis zur nächsten Lymphom-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,09; 0,27]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 24,34 Monaten. Nach 16 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit keine nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen zu haben unter Epcoritamab in Kombination mit R² bei 92,8 %, unter R² lag die Wahrscheinlichkeit keine nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen zu haben zu diesem Zeitpunkt bei 64,9 %.

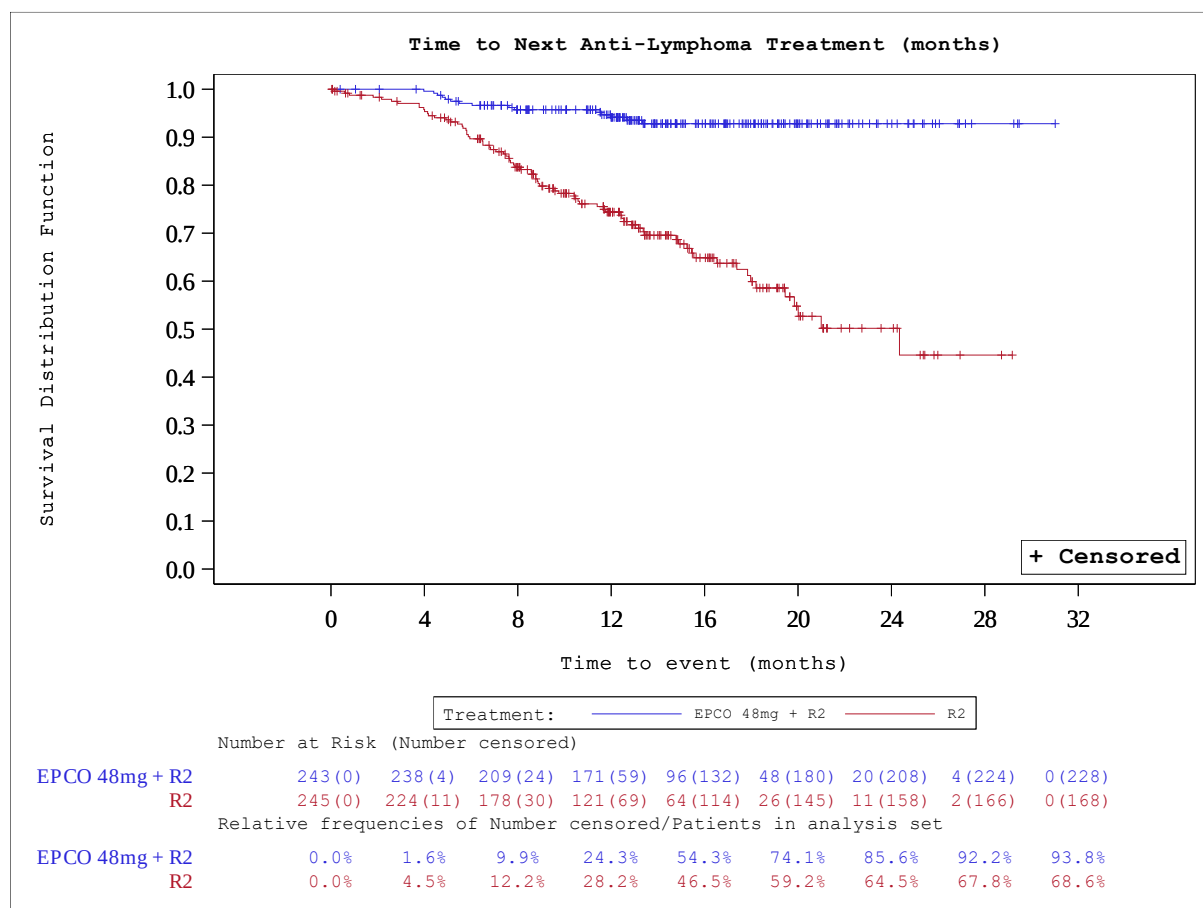


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für TTNLT in der Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)
 EPCO: Epcoritamab; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab; TTNLT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.5 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	Der EuroQol-5 Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) ist ein internationales, standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D-5L-Deskriptionssystem und der visuellen Analogskala (VAS). Der hier im Dossier relevante VAS-Score ist eine Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand einer Skala, wobei ein Score von 0 für die schlechteste und 100 für die bestmögliche Gesundheit steht. Alle Analysen basieren auf der EQ-5D VAS. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die dargestellten Rücklaufquoten wurden basierend auf allen randomisierten Patienten der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie waren, berechnet. Folgende Analysen werden dargestellt: • MMRM-Analyse <u>Erhebungszeitpunkte</u> • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Zyklus 12 • Behandlungsende Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Auswertungen erfolgten wie präspezifiziert. Eine LS MD und Hedges' $g > 0$ bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; R ² : Lenalidomid + Rituximab; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPCORE FL-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-36 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für diesen Endpunkt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
	n/N (%)	n/N (%)
EQ-5D VAS		
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	217/243 (89,3)	205/245 (83,7)
Zyklus 2 Tag 1	183/243 (75,3)	198/244 (81,1)
Zyklus 3 Tag 1	174/241 (72,2)	200/236 (84,7)
Zyklus 4 Tag 1	194/240 (80,8)	194/234 (82,9)
Zyklus 5 Tag 1	195/240 (81,3)	184/233 (79,0)

Zeitpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
	n/N (%)	n/N (%)
Zyklus 6 Tag 1	194/239 (81,2)	162/233 (69,5)
Zyklus 7 Tag 1	196/236 (83,1)	165/229 (72,1)
Zyklus 8 Tag 1	193/234 (82,5)	156/226 (69,0)
Zyklus 9 Tag 1	178/227 (78,4)	128/220 (58,2)
Zyklus 10 Tag 1	170/221 (76,9)	119/214 (55,6)
Zyklus 11 Tag 1	152/209 (72,7)	103/199 (51,8)
Zyklus 12 Tag 1	167/205 (81,5)	107/189 (56,6)
Behandlungsende	179/243 (73,7)	174/245 (71,0)
Analysepopulation: ITT-Population N: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind. n: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.		

Tabelle 4-38: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Epcoritamab + R ²				R ²				Epcoritamab + R ² vs. R ²
	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D VAS	214	73,63 (19,29)	77,55 (17,51)	4,16 (1,27)	198	73,63 (15,89)	76,80 (15,60)	3,06 (1,30)	1,10 [-2,19; 4,38] 0,5113 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]
Analysepopulation: ITT-Population. MMRM-Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) sowie dem Behandlungsarm als feste Faktoren und dem Ausgangswert (Baseline-Score) als Kovariate. N entspricht der Anzahl der Patienten in der Analyse (Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem Wert nach Baseline). Eine LS MD und Hedges' g > 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² . EoT: End of Treatment; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures MW: Mittelwert; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R².

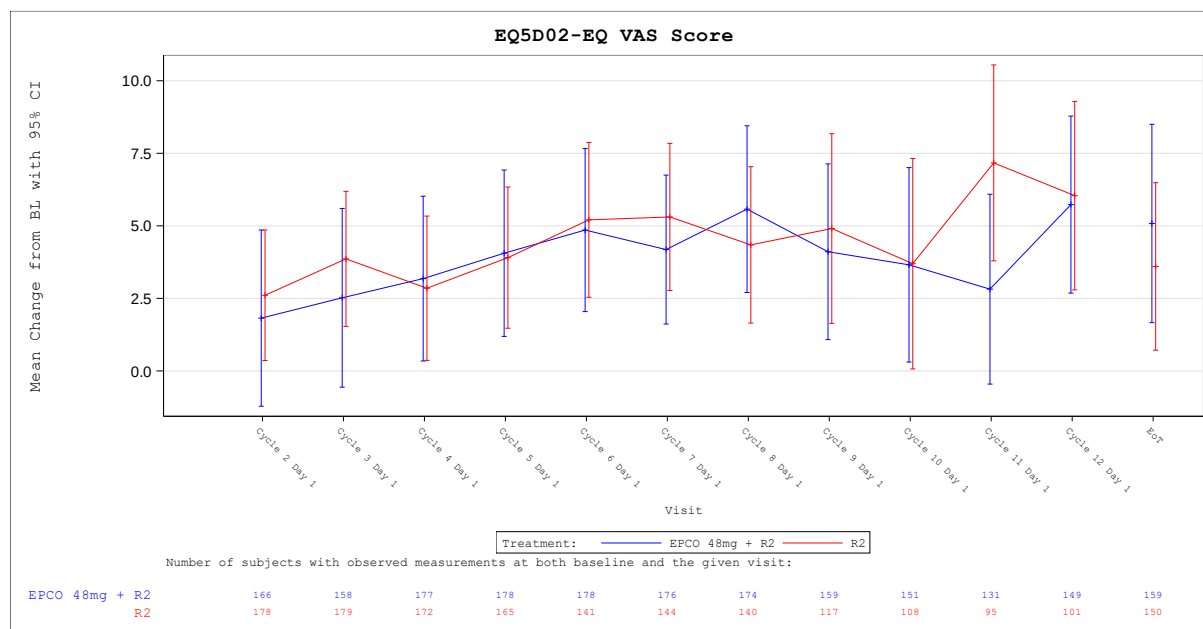


Abbildung 8: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; EPCO: Epcoritamab; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.6 Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von PGI-C und PGI-S

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	Die Krankheitssymptomatik wurde anhand der PGI-C und der PGI-S erhoben. Die Messinstrumente PGI-C und PGI-S sind patientenberichtete Fragebögen. Die PGI-S zielt auf die Erfassung der wahrgenommenen Schwere der krankheitsbedingten Symptome innerhalb der letzten 7 Tage ab. Der PGI-S besteht aus einem Item, dessen Bewertung anhand einer 5-Punkte-Skala von 1 (keine Symptome) bis 5 (sehr schwere Symptome) erfolgt. Die PGI-C erfasst auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung. Für die Auswertungen des PGI-C wurden dessen Ausprägungen von -3 = „sehr viel besser“ bis 3 = „sehr viel schlechter“ kodiert. Dementsprechend bedeuten niedrigere Werte beim PGI-C eine Verbesserung und höhere Werte eine Verschlechterung. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die dargestellten Rücklaufquoten wurden basierend auf allen randomisierten Patienten der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie waren, berechnet. Folgende Analysen werden dargestellt: • MMRM-Analyse <u>Erhebungszeitpunkte</u> • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Zyklus 12 (PGI-C erst ab Zyklus 2) • Behandlungsende Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Auswertungen erfolgten wie präspezifiziert. Eine LS MD und Hedges' $g < 0$ bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.
ITT: Intention-to-Treat; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R ² : Lenalidomid + Rituximab	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-C und PGI-S 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
EPCORE FL-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-40 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für diese Endpunkte ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
	n/N (%)	n/N (%)
PGI-C		
Zyklus 2 Tag 1	178/243 (73,3)	196/244 (80,3)
Zyklus 3 Tag 1	173/241 (71,8)	200/236 (84,7)
Zyklus 4 Tag 1	192/240 (80,0)	194/234 (82,9)
Zyklus 5 Tag 1	192/240 (80,0)	182/233 (78,1)
Zyklus 6 Tag 1	192/239 (80,3)	161/233 (69,1)

Zeitpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
	n/N (%)	n/N (%)
Zyklus 7 Tag 1	194/236 (82,2)	164/229 (71,6)
Zyklus 8 Tag 1	193/234 (82,5)	156/226 (69,0)
Zyklus 9 Tag 1	177/227 (78,0)	128/220 (58,2)
Zyklus 10 Tag 1	170/221 (76,9)	118/214 (55,1)
Zyklus 11 Tag 1	151/209 (72,2)	103/199 (51,8)
Zyklus 12 Tag 1	166/205 (81,0)	106/189 (56,1)
Behandlungsende	179/243 (73,7)	172/245 (70,2)
Analysepopulation: ITT-Population N: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind. n: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. ITT: Intention-to-Treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
	n/N (%)	n/N (%)
PGI-S		
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	217/243 (89,3)	205/245 (83,7)
Zyklus 2 Tag 1	185/243 (76,1)	198/244 (81,1)
Zyklus 3 Tag 1	174/241 (72,2)	201/236 (85,2)
Zyklus 4 Tag 1	194/240 (80,8)	195/234 (83,3)
Zyklus 5 Tag 1	196/240 (81,7)	183/233 (78,5)
Zyklus 6 Tag 1	194/239 (81,2)	162/233 (69,5)
Zyklus 7 Tag 1	196/236 (83,1)	165/229 (72,1)
Zyklus 8 Tag 1	193/234 (82,5)	156/226 (69,0)
Zyklus 9 Tag 1	178/227 (78,4)	129/220 (58,6)
Zyklus 10 Tag 1	170/221 (76,9)	119/214 (55,6)
Zyklus 11 Tag 1	152/209 (72,7)	103/199 (51,8)
Zyklus 12 Tag 1	167/205 (81,5)	107/189 (56,6)
Behandlungsende	179/243 (73,7)	174/245 (71,0)
Analysepopulation: ITT-Population N: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind. n: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. ITT: Intention-to-Treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-43: Ergebnisse für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Epcoritamab + R ²				R ²				Epcoritamab + R ² vs. R ²
	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
PGI-C	240	N.B. (N.B.)	-2,09 (1,21)	-2,03 (0,10)	229	N.B. (N.B.)	-1,48 (1,35)	-1,45 (0,10)	-0,58 [-0,83; -0,32] < 0,0001 Hedges' g: -0,39 [-0,57; -0,21]
Analysepopulation: ITT-Population MMRM-Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) sowie dem Behandlungsarm als feste Faktoren. Für die Auswertungen des PGI-C wurden dessen Ausprägungen von -3 = "sehr viel besser" bis 3 = "sehr viel schlechter" kodiert. Dementsprechend bedeuten niedrigere Werte beim PGI-C eine Verbesserung und höhere Werte eine Verschlechterung. Eine LS MD und Hedges' g < 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². EoT: End of Treatment; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N.B.: Nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; R²: Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Tabelle 4-44: Ergebnisse für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Epcoritamab + R ²				R ²				Epcoritamab + R ² vs. R ²
	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
PGI-S	214	2,06 (0,91)	1,51 (0,82)	-0,52 (0,07)	198	2,27 (0,96)	1,72 (0,86)	-0,49 (0,07)	-0,04 [-0,22; 0,14] 0,6859 Hedges' g: -0,04 [-0,23; 0,16]
Analysepopulation: ITT-Population MMRM-Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) sowie dem Behandlungsarm als feste Faktoren und dem Ausgangswert (Baseline-Score) als Kovariate. Eine LS MD und Hedges' g < 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². EoT: End of Treatment; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R²: Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt PGI-C zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (LS MW [95 %-KI]: -0,58 [-0,83; -0,32]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,39 [-0,57; -0,21]).

Für den Endpunkt PGI-S zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R².

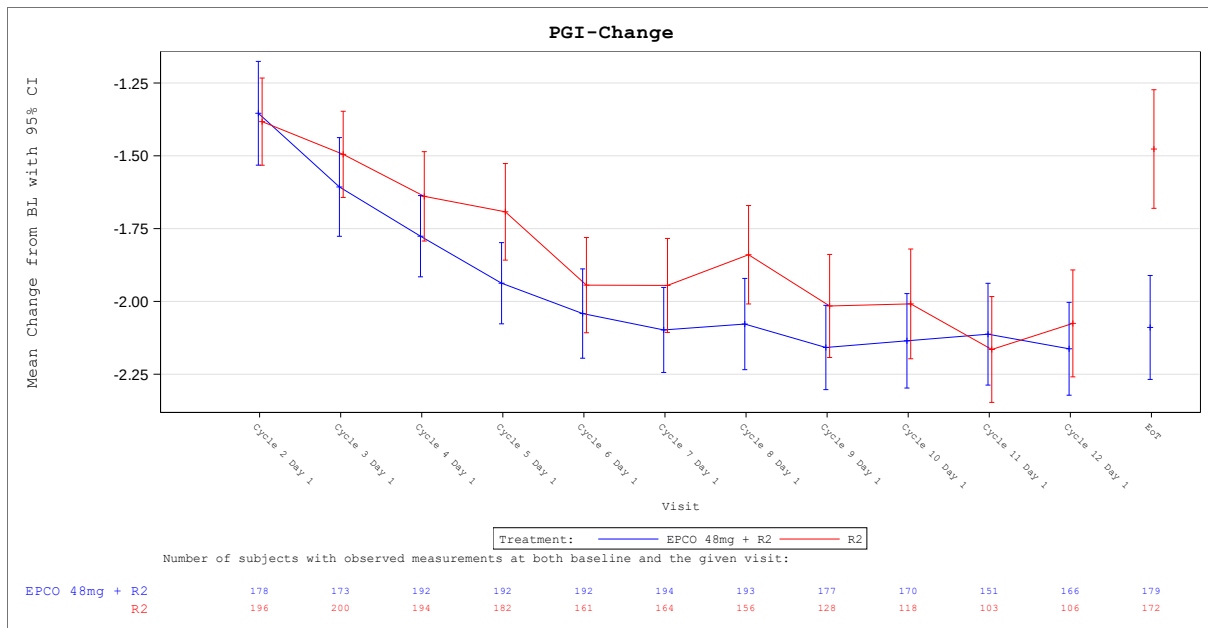


Abbildung 9: PGI-C Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EPCO: Epcoritamab; ITT: Intention-to-Treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; R²: Lenalidomid + Rituximab

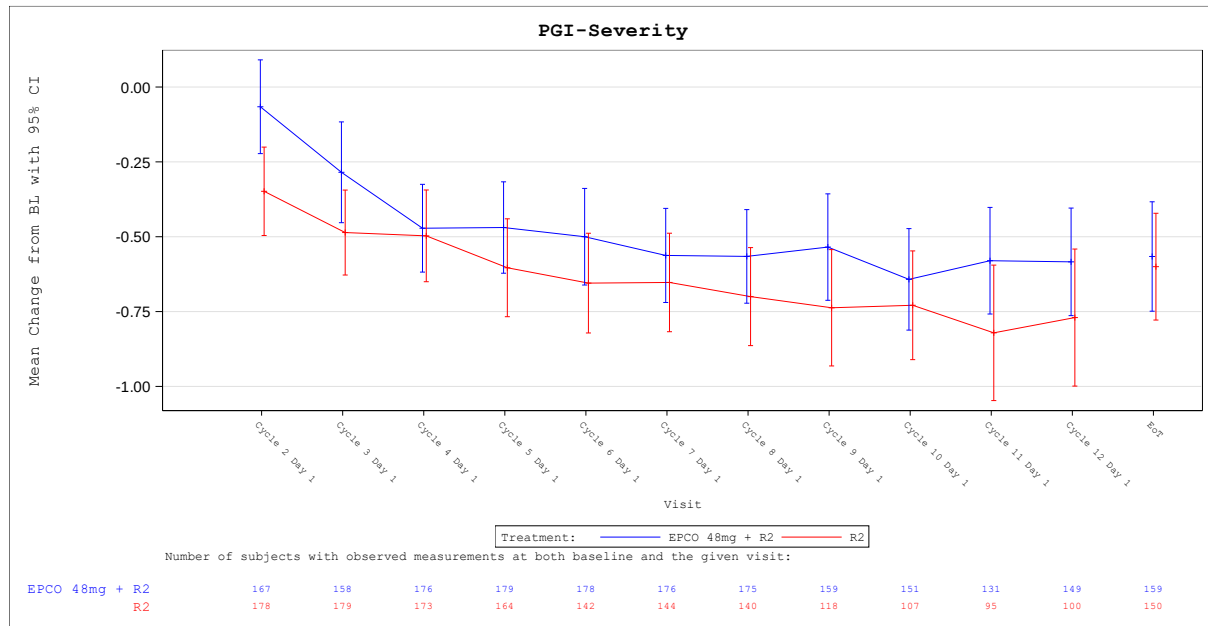


Abbildung 10: PGI-S Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EPCO: Epcoritamab; ITT: Intention-to-Treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; R2: Lenalidomid + Rituximab

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym – RCT

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

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von FACT-Lym

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	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. 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. FACT-G besteht aus 27 Fragen, welche jeweils auf der 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4 Punkte für „gar nicht“, „ein wenig“, „ein bisschen“, „ziemlich“, „sehr viel“) zu den folgenden vier Subskalen beantwortet werden: • Physisches Wohlbefinden (7 Fragen) • Soziales/familiäres Wohlbefinden (7 Fragen) • Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen) • Funktionales Wohlbefinden (7 Fragen) FACT-LymS besteht aus 15 weiteren Fragen mit selbiger 5-stufiger Likert-Skala. Aus den Ergebnissen des Fragebogens lassen sich die folgenden Scores aus der Summe der Einzelfragen berechnen: • FACT-Lym (Gesamt) (FACT-G + FACT-LymS); 0 – 168 Punkte • FACT-G; 0 – 108 Punkte • FACT-LymS; 0 – 60 Punkte • FACT-Lym TOI (Physisches Wohlbefinden + Funktionales Wohlbefinden + FACT-LymS); 0 – 116 Punkte Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere Lebensqualität. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die dargestellten Rücklaufquoten wurden basierend auf allen randomisierten Patienten der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie waren, berechnet. Folgende Analysen werden dargestellt: • MMRM-Analyse (die MMRM-Analysen zu den vier Subskalen des FACT-G sind in Anhang 4-G abgelegt) <u>Erhebungszeitpunkte</u> • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Zyklus 12 • Behandlungsende Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Auswertungen erfolgten wie präspezifiziert. Eine LS MD und Hedges' $g > 0$ bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.

Studie	Operationalisierung
ITT: Intention-to-Treat; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT – Lym(S): Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Subscale); LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; R ² : Lenalidomid + Rituximab; TOI: Trial Outcome Index	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-Lym mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EPCORE FL-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-46 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für diesen Endpunkt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für FACT-Lym in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²
	n/N (%)	n/N (%)
FACT-Lym		
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	221/243 (90,9)	214/245 (87,3)
Zyklus 2 Tag 1	189/243 (77,8)	204/244 (83,6)
Zyklus 3 Tag 1	179/241 (74,3)	205/236 (86,9)
Zyklus 4 Tag 1	198/240 (82,5)	203/234 (86,8)
Zyklus 5 Tag 1	197/240 (82,1)	188/233 (80,7)
Zyklus 6 Tag 1	195/239 (81,6)	167/233 (71,7)
Zyklus 7 Tag 1	197/236 (83,5)	167/229 (72,9)
Zyklus 8 Tag 1	197/234 (84,2)	157/226 (69,5)
Zyklus 9 Tag 1	179/227 (78,9)	129/220 (58,6)
Zyklus 10 Tag 1	171/221 (77,4)	120/214 (56,1)
Zyklus 11 Tag 1	154/209 (73,7)	105/199 (52,8)
Zyklus 12 Tag 1	167/205 (81,5)	107/189 (56,6)
Behandlungsende	181/243 (74,5)	177/245 (72,2)
Analysepopulation: ITT-Population N: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind. n: Randomisierte Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. FACT – Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention-to-Treat; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-48: Ergebnisse für FACT-Lym aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Epcoritamab + R ²				R ²				Epcoritamab + R ² vs. R ²
	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
FACT-Lym (Gesamt)	219	128,24 (19,97)	127,76 (23,28)	0,07 (1,48)	207	125,17 (21,52)	124,40 (22,70)	-0,82 (1,52)	0,89 [-2,93; 4,71] 0,6453 Hedges' g: 0,04 [-0,15; 0,23]
FACT-G	219	81,43 (13,84)	79,77 (16,03)	-1,32 (1,06)	207	79,07 (14,74)	77,14 (16,01)	-2,27 (1,08)	0,95 [-1,77; 3,67] 0,4936 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]

Endpunkt	Epcoritamab + R ²				R ²				Epcoritamab + R ² vs. R ²
	N	Baseline MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite (EoT) MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
FACT-LymS	219	46,81 (8,02)	47,99 (8,26)	1,33 (0,56)	207	46,10 (8,45)	47,26 (8,33)	1,26 (0,57)	0,07 [-1,36; 1,51] 0,9191 Hedges' g: 0,01 [-0,18; 0,20]
FACT-Lym TOI	219	88,73 (14,87)	88,07 (17,29)	0,08 (1,11)	207	86,50 (16,24)	86,41 (16,85)	0,16 (1,14)	-0,08 [-2,93; 2,77] 0,9569 Hedges' g: 0,00 [-0,19; 0,19]
Analysepopulation: ITT-Population MMRM-Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie; ab Drittlinie: < 6 vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt) sowie dem Behandlungsarm als feste Faktoren und dem Ausgangswert (Baseline-Score) als Kovariate. Eine LS MD und Hedges' g > 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². EoT: End of Treatment; FACT-Lym(S): Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Subscale); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; R²: Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index									

Für den Endpunkt FACT-Lym zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R².

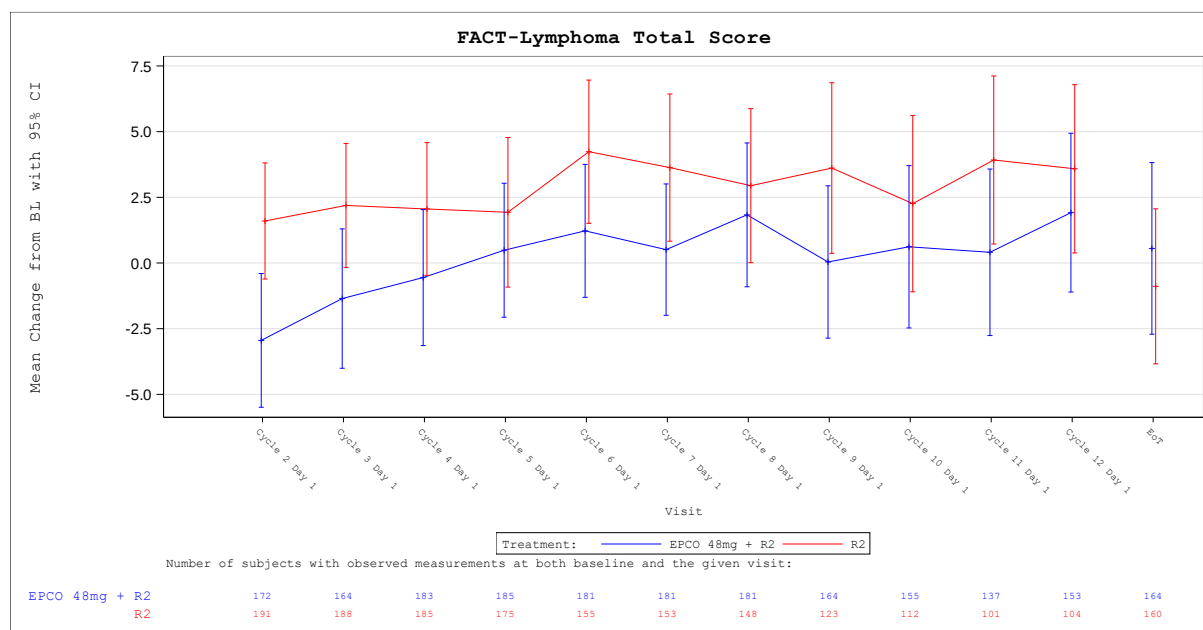


Abbildung 11: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym Gesamt) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EPCO: Epcoritamab; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab

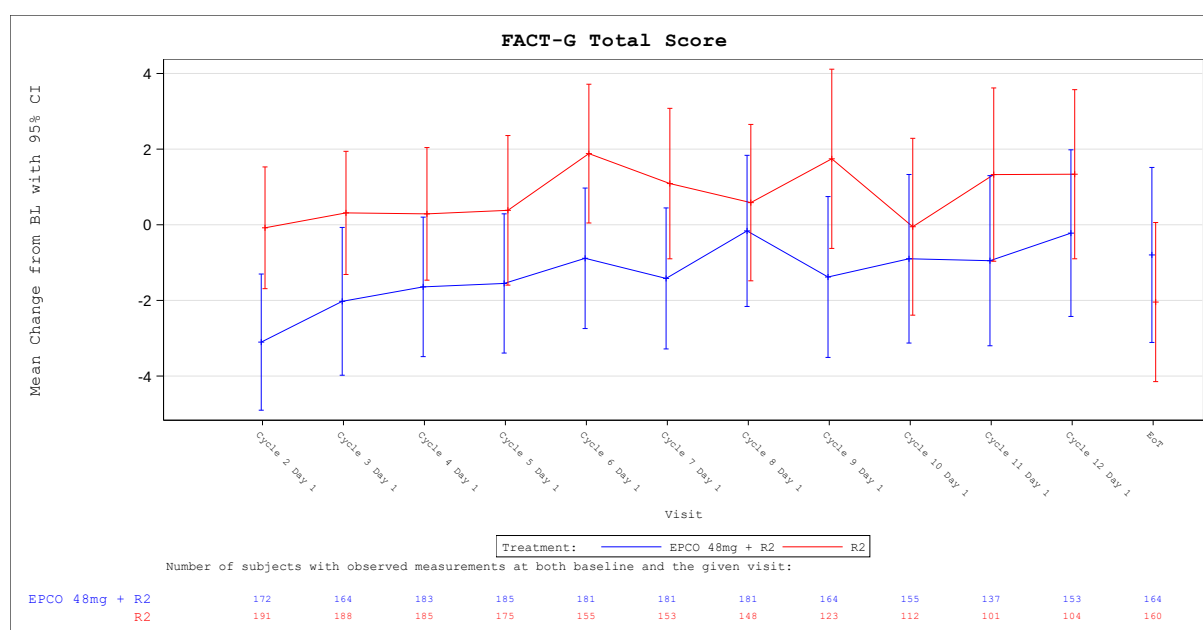


Abbildung 12: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EPCO: Epcoritamab; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab

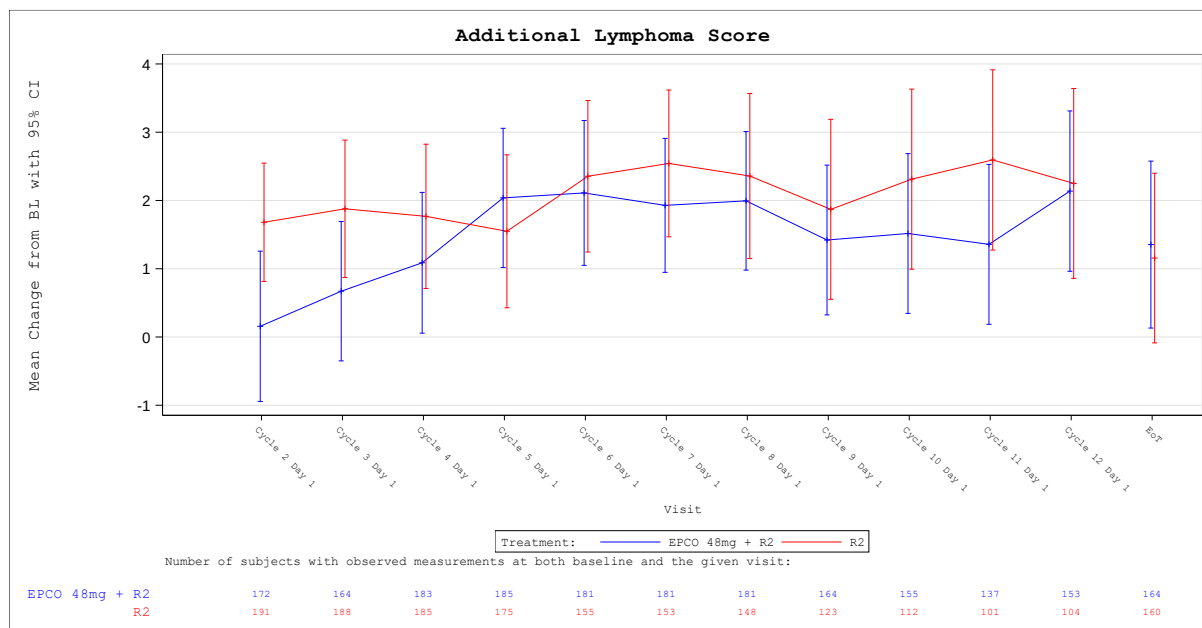


Abbildung 13: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EPCO: Epcoritamab; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab

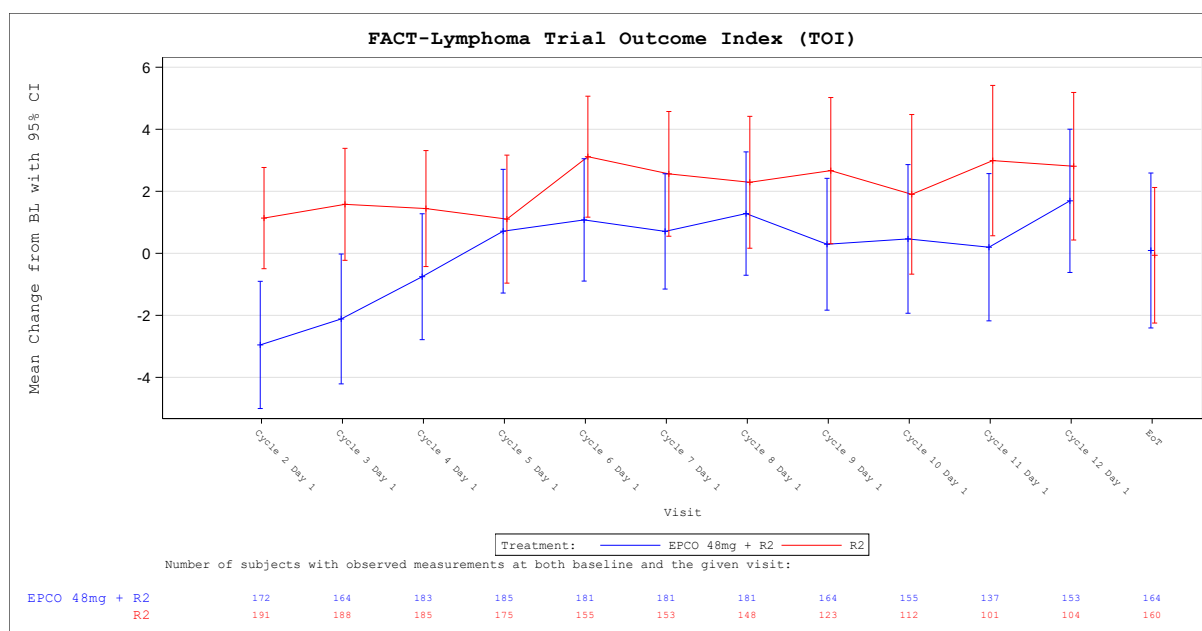


Abbildung 14: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym TOI) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie EPCORE FL-1 (ITT-Population)

BL: Baseline; CI: Konfidenzintervall; EoT: End of Treatment; EPCO: Epcoritamab; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention-to-Treat; R²: Lenalidomid + Rituximab; TOI: Trial Outcome Index

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EPCORE FL-1	<i>Gesamtraten UE (Ereigniszeitanalysen)</i> Gesamtraten UE wurden gemäß der Formatvorlage in den Kategorien jeglichen Grades, schwerwiegende UE, UE CTCAE-Grad ≥ 3, UE, die zu Behandlungsabbruch, -unterbrechung bzw. -verzögerung führten, sowie UE, die zum Tod führten, dargestellt. Einbezogen wurden UE, die unter Behandlung neu auftraten oder sich verschlechterten (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE). <i>Häufige UE nach SOC und PT (Ereigniszeitanalysen)</i> Es wurden häufige UE gemäß der Formatvorlage in folgenden Kategorien gezeigt: • UE nach SOC und PT (≥ 10 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) • SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) Die Analysen nach SOC und PT finden sich vollständig in Anhang 4-G. SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied sind in Tabelle 4-52 dargestellt. UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit statistisch signifikantem Unterschied sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Alle Kaplan-Meier-Kurven zu den Analysen nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G. Als Basis der Analyse wurde die Safety Population verwendet. Die Analysen zu UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

Studie	Operationalisierung
	Die statistischen Methoden werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .
	CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; PT: Preferred Term; R ² : Lenalidomid + Rituximab; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-50 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Bei der Sicherheit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

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

Gesamtraten UE

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie EPCORE FL-1)

Population	Epcoritamab + R ²		R ²		HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
UE jeglichen Grades	242/243 (99,6)	0,23 [0,20; 0,26]	235/238 (98,7)	0,16 [0,13; 0,23]	1,13 [0,93; 1,35] 0,1749
SUE	135/243 (55,6)	7,59 [4,53; 11,96]	69/238 (29,0)	NA [12,94; NA]	2,19 [1,64; 2,93] < 0,0001
UE CTCAE-Grad ≥ 3	219/243 (90,1)	1,35 [0,92; 1,58]	161/238 (67,6)	3,75 [2,79; 5,59]	2,04 [1,66; 2,51] < 0,0001
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	46/243 (18,9)	NA [14,23; NA]	29/238 (12,2)	13,80 [13,80; NA]	1,30 [0,81; 2,08] 0,2701
Analysepopulation: Safety Population a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet (nicht stratifiziert). b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test (nicht stratifiziert). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² . CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis					

UE jeglichen Grades traten bei 242 Patienten (99,6 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 235 Patienten (98,7 %) im R²-Arm auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. SUE wurden von 135 Patienten (55,6 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und 69 Patienten (29,0 %) im R²-Arm berichtet, der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,64; 2,93]; p < 0,0001). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 219 Patienten (90,1 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 161 Patienten (67,6 %) im R²-Arm auf, es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von R² vor (HR [95 %-KI]: 2,04 [1,66; 2,51]; p < 0,0001). Bezüglich UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungsarmen. Mit 18,9 % unter Epcoritamab in Kombination mit R² und 12,2 % unter R² waren die Raten beider Gruppen vergleichbar.

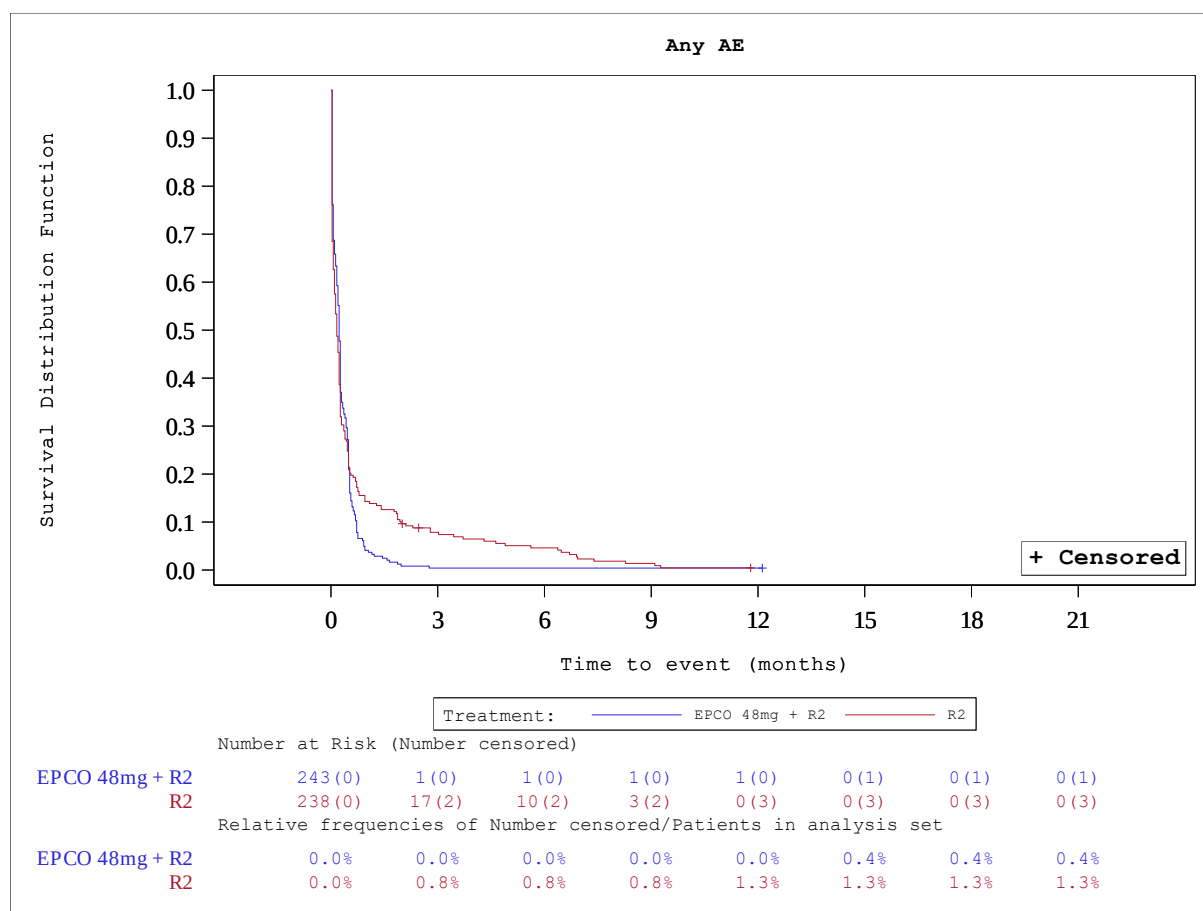


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für UE jeglichen Grades in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)

AE: Adverse Event; EPCO: Epcoritamab; R²: Lenalidomid + Rituximab; UE: Unerwünschtes Ereignis

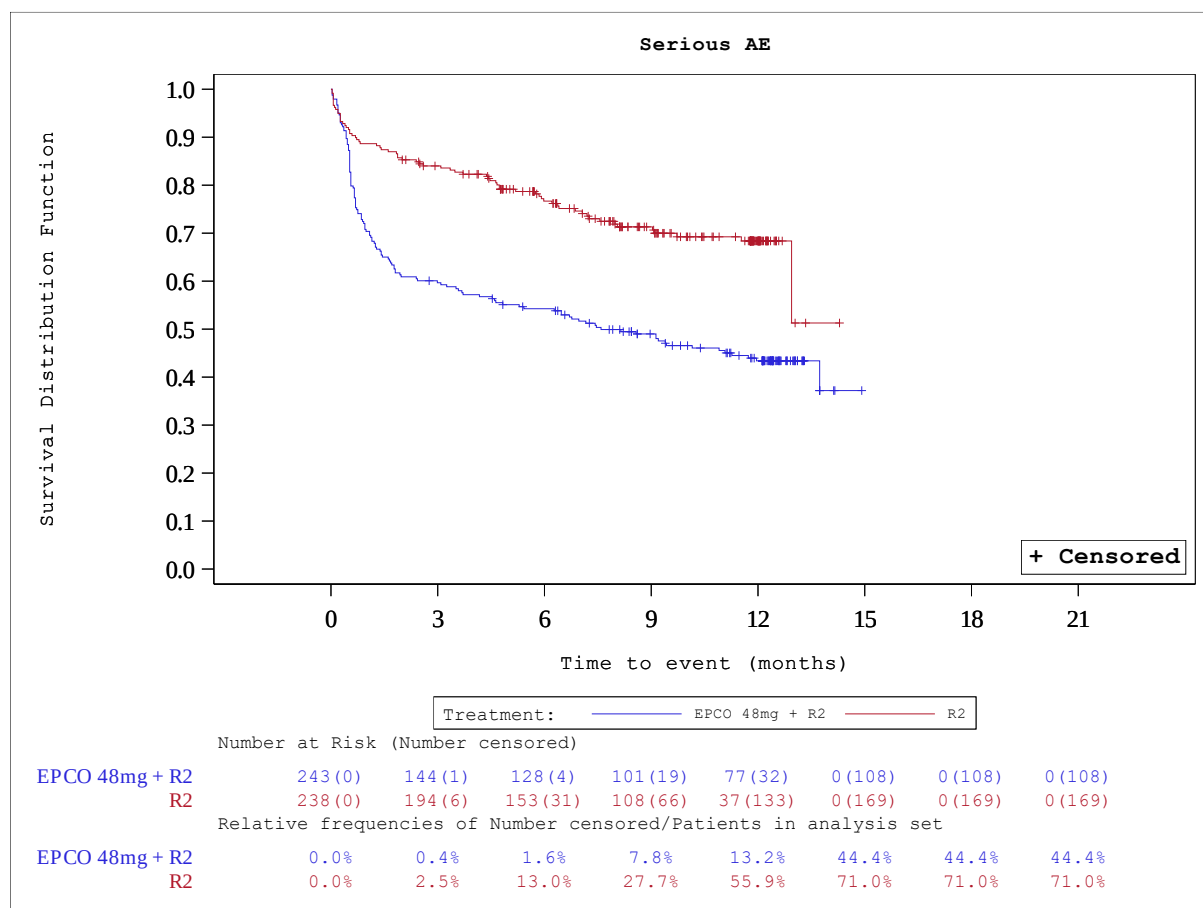


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für SUE jeglichen Grades in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)

AE: Adverse Event; EPCO: Epcoritamab; R²: Lenalidomid + Rituximab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

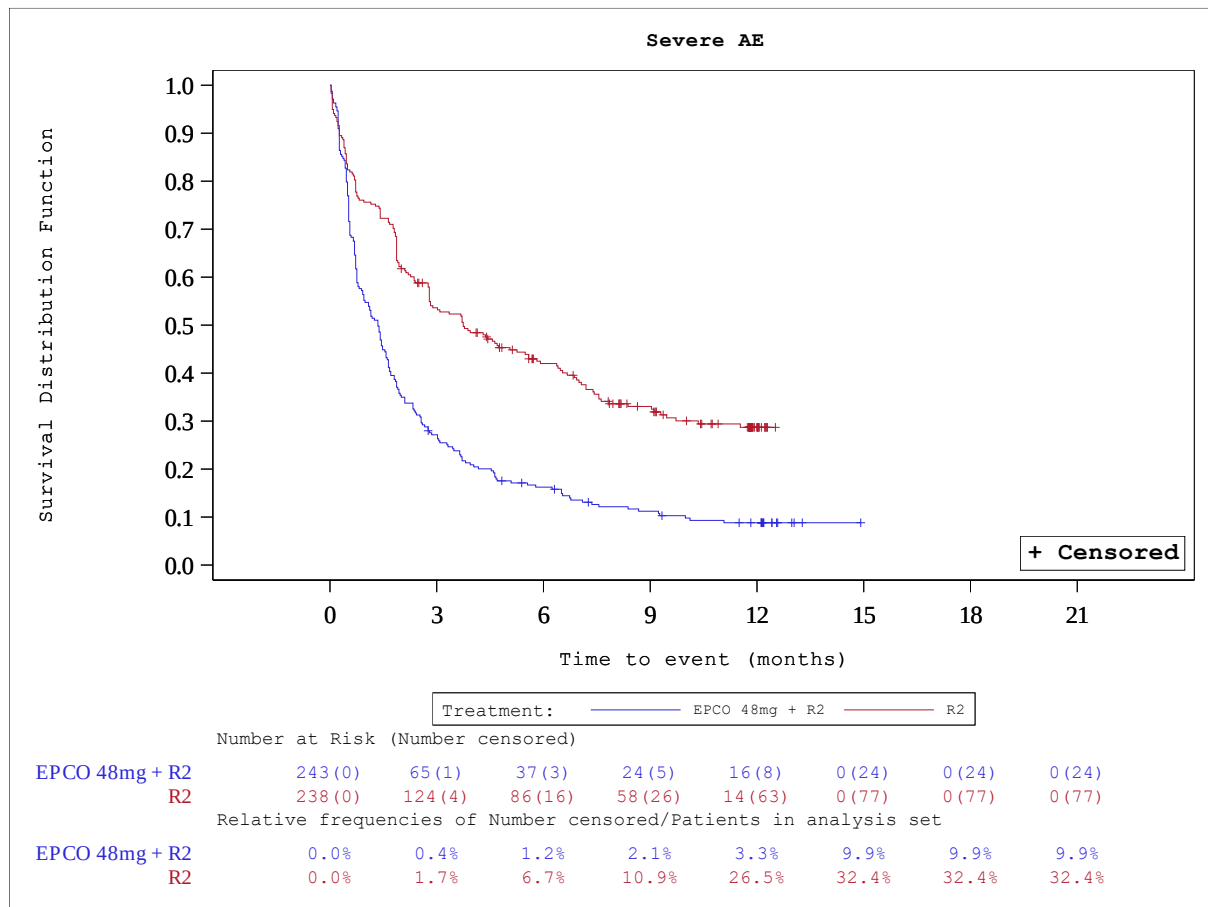


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für UE CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)

AE: Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPCO: Epcoritamab; R²: Lenalidomid + Rituximab; UE: Unerwünschtes Ereignis

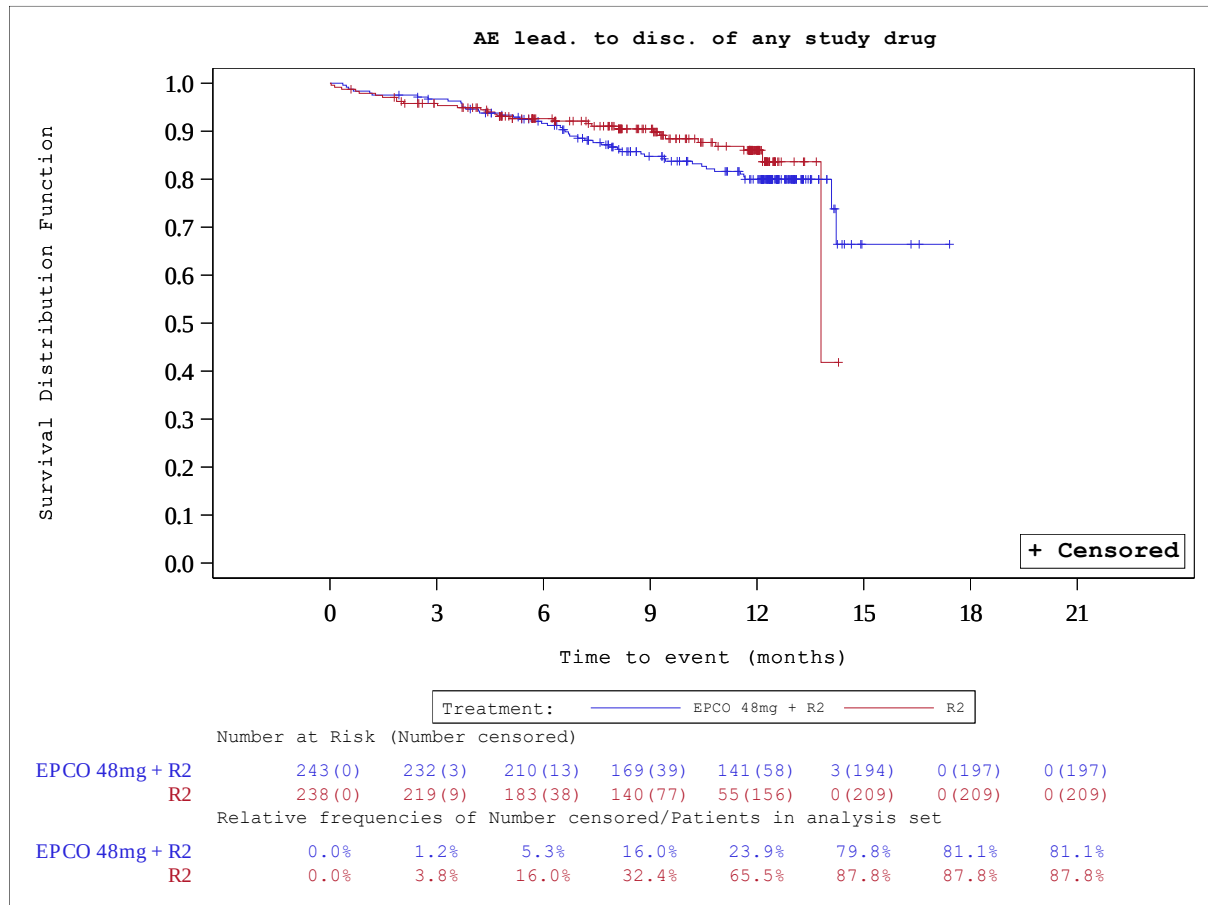


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Behandlungsabbruch führten in der Studie EPCORE FL-1 (Safety Population)

AE: Adverse Event; EPCO: Epcoritamab; R²: Lenalidomid + Rituximab; UE: Unerwünschtes Ereignis

Häufige UE nach SOC und PT

Jegliche UE nach SOC und PT ($\geq 10\%$ der Patienten mit Ereignis oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) werden vollständig in Anhang 4-G dargestellt. SUE nach SOC und PT ($\geq 5\%$ der Patienten mit Ereignis oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied sind in Tabelle 4-52 dargestellt. UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT ($\geq 5\%$ der Patienten mit Ereignis oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Alle Analysen nach SOC und PT finden sich vollständig in Anhang 4-G.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC/PT	Epcoritamab + R ²		R ²		HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
SOC: Erkrankungen des Immunsystems					
SOC: Gesamt	47/243 (19,3)	NA [NA; NA]	1/238 (0,4)	NA [NA; NA]	49,03 [6,77; 355,22] < 0,0001
PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom	45/243 (18,5)	NA [NA; NA]	1/238 (0,4)	NA [NA; NA]	47,90 [6,61; 347,25] < 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC: Gesamt	81/243 (33,3)	NA [13,73; NA]	35/238 (14,7)	NA [12,94; NA]	2,19 [1,47; 3,26] < 0,0001
SOC: Untersuchungen					
SOC: Gesamt	12/243 (4,9)	NA [NA; NA]	2/238 (0,8)	NA [NA; NA]	4,84 [1,07; 22,01] 0,0240
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC: Gesamt	5/243 (2,1)	NA [NA; NA]	13/238 (5,5)	NA [NA; NA]	0,34 [0,12; 0,97] 0,0341
Analysepopulation: Safety Population					
Dargestellt werden SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied. Alle Analysen nach SOC und PT finden sich vollständig in Anhang 4-G.					
a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet (nicht stratifiziert).					
b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test (nicht stratifiziert).					
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .					
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen; nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; PT: Preferred Term; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Ergebnisse für schwerwiegende UE nach SOC und PT**SOC: Erkrankungen des Immunsystems**

In der SOC Erkrankungen des Immunsystems traten bei 47 Patienten (19,3 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei einem Patienten (0,4 %) im R²-Arm SUE auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 49,03 [6,77; 355,22]; $p < 0,0001$). Bei 45 der 47 Patienten unter Epcoritamab in Kombination mit R² mit einem SUE aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurde ein CRS beobachtet, im R²-Arm bei

einem Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 47,90 [6,61; 347,25]; $p < 0,0001$).

Herauszustellen ist, dass alle CRS-Ereignisse, obwohl sie als schwerwiegend eingestuft wurden, einen Schweregrad von 1 oder 2 (nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy [ASTCT]-Guidelines) aufwiesen. Insgesamt trat bei 85 Patienten (35,0 %) ein CRS-Ereignis jeglichen Grades auf. Von diesen 85 Patienten mit CRS-Ereignis hatten 68 Patienten (28,0 %) ein CRS-Ereignis von Schweregrad 1, bei 17 Patienten (7,0 %) trat ein CRS-Ereignis von Schweregrad 2 auf. Der überwiegende Teil der CRS-Ereignisse war somit von Schweregrad 1. Bei allen Patienten war bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts das CRS abgeklungen, im Median innerhalb von zwei Tagen. Keines der Ereignisse führte zu einem Therapieabbruch von Epcoritamab (51, 52).

Insgesamt waren die CRS-Ereignisse somit ausschließlich von geringem Schweregrad, transient und durch Gegenmaßnahmen, einschließlich ausreichender Flüssigkeitszufuhr und prophylaktischer Gabe von Dexamethason, gut behandelbar.

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 81 Patienten (33,3 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 35 Patienten (14,7 %) im R²-Arm SUE auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,47; 3,26]; $p < 0,0001$).

Die häufigsten SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Arm Epcoritamab in Kombination mit R² waren Pneumonien (25 Patienten; 10,3 %), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Infektionen (11 Patienten; 4,5 %) oder Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) bedingte Pneumonien (neun Patienten; 3,7 %), im R²-Arm wurden ebenfalls Pneumonien (12 Patienten; 5,0 %) und SARS-CoV-2-Infektionen (6 Patienten; 2,5 %) am häufigsten beobachtet. Bei insgesamt 11 Patienten unter Epcoritamab in Kombination mit R² führte ein SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Abbruch der Studienbehandlung, im R²-Arm bei 3 Patienten (51). Infektionen sind bekannte UE für einen Wirkstoff aus der Klasse der bispezifischen IgG1-Antikörper. Dementsprechend sind laut Fachinformation die Patienten vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln (53).

SOC: Untersuchungen

In der SOC Untersuchungen traten bei 12 Patienten (4,9 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei zwei Patienten (0,8 %) im R²-Arm SUE auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 4,84 [1,07; 22,01]; $p = 0,0240$).

SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei 5 Patienten (2,1 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 13 Patienten (5,5 %) im

R²-Arm SUE auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,12; 0,97]; p = 0,0341).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC/PT	Epcoritamab + R ²		R ²		HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC: Gesamt	130/243 (53,5)	7,62 [5,06; NA]	78/238 (32,8)	NA [NA; NA]	1,82 [1,38; 2,41] < 0,0001
PT: Lymphopenie	15/243 (6,2)	NA [NA; NA]	4/238 (1,7)	NA [NA; NA]	3,59 [1,19; 10,84] 0,0149
PT: Neutropenie	112/243 (46,1)	NA [7,82; NA]	61/238 (25,6)	NA [NA; NA]	1,93 [1,42; 2,64] < 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC: Gesamt	81/243 (33,3)	NA [13,73; NA]	37/238 (15,5)	NA [12,94; NA]	2,10 [1,42; 3,10] 0,0001
PT: Pneumonie	28/243 (11,5)	NA [NA; NA]	12/238 (5,0)	NA [NA; NA]	2,07 [1,05; 4,07] 0,0317
SOC: Untersuchungen					
SOC: Gesamt	91/243 (37,4)	NA [NA; NA]	55/238 (23,1)	NA [NA; NA]	1,72 [1,23; 2,40] 0,0013
PT: Alaninaminotrans- ferase erhöht	15/243 (6,2)	NA [NA; NA]	2/238 (0,8)	NA [NA; NA]	7,21 [1,65; 31,55] 0,0021
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	16/243 (6,6)	NA [NA; NA]	6/238 (2,5)	NA [NA; NA]	2,53 [0,99; 6,48] 0,0441
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC: Gesamt	30/243 (12,3)	NA [NA; NA]	10/238 (4,2)	NA [NA; NA]	2,92 [1,43; 5,98] 0,0021
PT: Hypokaliämie	16/243 (6,6)	NA [NA; NA]	6/238 (2,5)	NA [NA; NA]	2,50 [0,98; 6,40] 0,0473
Analysepopulation: Safety Population					
Dargestellt werden UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) mit statistisch signifikantem Unterschied. Alle Analysen nach SOC und PT finden sich vollständig in Anhang 4-G.					

SOC/PT	Epcoritamab + R ²		R ²		HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet (nicht stratifiziert).					
b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test (nicht stratifiziert).					
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NA: NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert; PT: Preferred Term; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Ergebnisse für UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei 130 Patienten (53,5 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 78 Patienten (32,8 %) im R²-Arm UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 1,82 [1,38; 2,41]; $p < 0,0001$).

Lymphopenien CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 15 Patienten (6,2 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² auf, im R²-Arm bei vier Patienten (1,7 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 3,59 [1,19; 10,84]; $p = 0,0149$). Bei 112 Patienten (46,1 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² wurden Neutropenien CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet, im R²-Arm bei 61 Patienten (25,6 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,42; 2,64]; $p < 0,0001$).

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 81 Patienten (33,3 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 37 Patienten (15,5 %) im R²-Arm UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,42; 3,10]; $p = 0,0001$).

Bei 28 Patienten (11,5 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² wurden Pneumonien CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet, im R²-Arm bei zwölf Patienten (5,0 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,07 [1,05; 4,07]; $p = 0,0317$).

SOC: Untersuchungen

In der SOC Untersuchungen traten bei 91 Patienten (37,4 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei 55 Patienten (23,1 %) im R²-Arm UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,23; 2,40]; $p = 0,0013$).

Bei 15 Patienten (6,2 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² wurde das UE Alaninaminotransferase erhöht CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet, im R²-Arm bei zwei Patienten

(0,8 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 7,21 [1,65; 31,55]; p = 0,0021).

Bei 16 Patienten (6,6 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² wurde das UE Lymphozytenzahl erniedrigt CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet, im R²-Arm bei sechs Patienten (2,5 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,53 [0,99; 6,48]; p = 0,0441).

SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 30 Patienten (12,3 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² und bei zehn Patienten (4,2 %) im R²-Arm UE CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,92 [1,43; 5,98]; p = 0,0021).

Bei 16 Patienten (6,6 %) unter Epcoritamab in Kombination mit R² wurden Hypokaliämien CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet, im R²-Arm bei 6 Patienten (2,5 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von R² (HR [95 %-KI]: 2,50 [0,98; 6,40]; p = 0,0473).

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine bewertungsrelevante Studie vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie EPCORE FL-1

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	Krankheitsstatus	Therapielinie ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben	●	●	●	○	○
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●
Bestes Gesamtansprechen (BOR)	●	●	●	●	●
Komplettes Ansprechen (CR)	●	●	●	●	●
Partielles Ansprechen (PR)	○	○	○	○	○
Dauer des Ansprechens (DoR)	●	●	●	●	●
Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR)	●	●	●	●	●
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○
PGI-C	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-Lym	○	○	○	○	○
Verträglichkeit					
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Die Subgruppe nach Anzahl der vorherigen Therapielinien war im SAP präspezifiziert. Für die Subgruppenanalysen war bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte eine kategoriale Einteilung der Subgruppenkategorien in 1 vs. 2 vs. ≥3 Therapielinien vorgesehen und für die Subgruppenanalysen zur Sicherheit eine dichotome Einteilung in 1 vs. ≥2 Therapielinien. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Partielles Ansprechen; SAP: Statistischer Analyseplan					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 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 4-55: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aus RCT (Studie EPCORE FL-1)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Krankheitsstatus (Zweitlinie) ^c	Krankheitsstatus (ab Drittlinie) ^c	Therapielinie
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,8327	0,4646	0,3359	0,8518	- ^b	0,6229
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	0,7266	0,3376	0,6853	0,9688	0,7273	0,5697
BOR (komplettes oder partielles Ansprechen)	0,6344	0,3820	0,7016	0,1588	0,3073	0,4395
Komplettes Ansprechen	0,2876	0,9602	0,8108	0,0375	0,4926	0,6431
Partielles Ansprechen	0,5797	0,5320	0,8367	0,8651	0,3384	0,9973
Dauer des Ansprechens (DoR)	0,8551	0,2445	0,7683	0,8659	0,4593	0,1993
Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR)	0,9707	0,4312	0,5527	0,3289	- ^b	0,3450
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie	0,9489	0,8128	0,2390	0,1522	0,1878	0,8277
EQ-5D VAS	0,0239	0,1284	0,8361	0,4654	NA	0,4585
PGI-C	0,1318	0,1732	0,8474	0,1184	NA	0,0722
PGI-S	0,8209	0,6366	0,8875	0,0987	NA	0,0961
Lebensqualität						
FACT-Lym (Gesamt)	0,2583	0,2936	0,9505	0,2310	NA	0,7855
FACT-G	0,1681	0,1650	0,7405	0,1867	NA	0,7559
FACT-LymS	0,7159	0,7822	0,6987	0,4830	NA	0,9714
FACT-Lym TOI	0,1210	0,3502	0,8098	0,1577	NA	0,7329
Verträglichkeit						
Gesamtraten UE						
UE jeglichen Grades	0,3887	0,0545	0,0662	0,1656	0,9529	0,2714

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Krankheitsstatus (Zweitlinie) ^c	Krankheitsstatus (ab Drittlinie) ^c	Therapielinie
SUE	0,2194	0,8965	0,2614	0,1748	0,3306	0,8357
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0,1912	0,0165	0,0709	0,0132	0,0041	0,6164
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,9846	0,9634	0,3719	0,0474	0,8163	0,7375
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm)^a						
Erkrankungen des Immunsystems	0,9832	0,9868	0,9873	0,9878	- ^b	0,9880
Zytokin- freisetzungssyndrom	0,9891	0,9871	0,9877	0,9881	- ^b	0,9881
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,5081	0,8750	0,1189	0,2271	0,8246	0,5353
Untersuchungen	0,4112	- ^b	0,9915	- ^b	- ^b	- ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,5606	0,2338	0,1973	- ^b	- ^b	0,2559
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm)^a						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,1094	0,2633	0,8019	0,4378	0,1113	0,5565
Lymphopenie	0,3235	0,6876	0,9911	- ^b	- ^b	0,1623
Neutropenie	0,3167	0,1635	0,7837	0,9687	0,1377	0,9506
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,5806	0,8267	0,0270	0,0483	0,7825	0,2054
Pneumonie	0,7649	0,4875	0,3489	0,0912	0,9961	0,7603
Untersuchungen	0,1019	0,1759	0,2090	0,6373	0,9672	0,6987
Alaninaminotransferase erhöht	0,9924	0,4784	0,9936	- ^b	- ^b	0,9907
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,1100	0,6728	0,9574	0,5477	0,9922	0,6903
a: Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wurde.						

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Krankheitsstatus (Zweitlinie) ^c	Krankheitsstatus (ab Drittlinie) ^c	Therapielinie
b: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Ereignissen nicht dargestellt. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. c: Die Subgruppenanalyse nach Krankheitsstatus wurde für Patienten in der Zweitlinie mit den Subgruppenkategorien ≤ 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie vs. > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie durchgeführt und für Patienten in der Drittlinie oder einer späteren Therapielinie mit den Subgruppenkategorien < 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie vs. ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie. Analyseset und Analyseverfahren gemäß der jeweiligen primären Analyse des betrachteten Endpunkts. Die Subgruppenvariable wird als Kovariable und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm mit in das jeweilige Modell aufgenommen. Für die Subgruppenanalysen werden unstratifizierte Modelle verwendet. Statistisch signifikante Werte ($p < 0,05$) werden jeweils fett hervorgehoben. BOR: Bestes Gesamtansprechen; 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 visuelle Analogskala; FACT – Lym(S): Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Subscale); NA: Modell nicht konvergiert; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

Für die Subgruppe „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt Komplettes Ansprechen. Für die Subgruppe „Alter“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt EQ-5D VAS. Für die Subgruppe „Geschlecht“, „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ und „Krankheitsstatus (ab Drittlinie)“ zeigte sich ein signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt UE CTCAE-Grad ≥ 3 . Für die Subgruppe „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ zeigte sich zudem ein signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Für die Subgruppe „Region“ und „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ zeigte sich für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Die statistisch signifikanten Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Komplettes Ansprechen

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	n/N (%)	
Komplettes Ansprechen			
Krankheitsstatus (Zweitlinie): p-Wert aus der Interaktion: 0,0375			
Zweitlinie: ≤ 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	51/63 (81,0)	24/63 (38,1)	2,13 (1,52, 2,98) ^{< 0,001}
Zweitlinie: > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	82/94 (87,2)	59/96 (61,5)	1,42 (1,19, 1,69) ^{< 0,001}
Analysepopulation: ITT-Population			
a: RR aus CMH-Test			
b: KI und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Der p-Wert für die Interaktion wurde aus einem Test auf Heterogenität der relativen Risiken in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik berechnet.			
RR > 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .			
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten mit Wert zu Baseline; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; R ² : Lenalidomid + Rituximab; RR: Relatives Risiko			

Für die Subgruppe „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ zeigte sich im Endpunkt Komplettes Ansprechen ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte in den Subgruppen wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ zum Endpunkt EQ-5D VAS

Endpunkt	Epcoritamab + R ²				R ²				Epcoritamab + R ² vs. R ²
	N	Base-line MW (SD)	n	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	n	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS									
Alter: p-Wert aus der Interaktion: 0,0239									
< 65 Jahre	140	74,15 (18,89)	138	7,26 (1,40)	121	75,29 (14,87)	115	3,43 (1,52)	3,83 [-0,24, 7,90] 0,0648 Hedges' g: 0,23 [-0,01, 0,48]
≥ 65 Jahre	77	72,69 (20,08)	76	1,60 (1,95)	84	71,25 (17,07)	83	5,46 (1,88)	-3,86 [-9,22, 1,50] 0,1562 Hedges' g: -0,23 [-0,54; 0,09]
Analysepopulation: ITT-Population MMRM-Analyse mit Behandlungsarm als festem Faktor und Baseline-Score als Kovariate. In das Modell werden nur Patienten mit mindestens einem nicht fehlenden Post-Baseline-Wert einbezogen; zusätzlich werden Zeit sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit modelliert, unter Annahme einer unstrukturierten Kovarianzstruktur. Eine LS MD und Hedges' g > 0 bedeuten einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R². EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Patienten mit Wert zu Baseline; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; R²: Lenalidomid + Rituximab; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für die Subgruppe „Alter“ im Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Da in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	n/N (%)	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3			
Geschlecht: p-Wert aus der Interaktion: 0,0165			
Männlich	122/139 (87,77)	93/135 (68,89)	1,652 [1,259; 2,167] 0,0002
Weiblich	97/104 (93,27)	68/103 (66,02)	2,773 [2,013; 3,820] < 0,001
Krankheitsstatus (Zweitlinie): p-Wert aus der Interaktion: 0,0132			
Zweitlinie: ≤ 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	54/63 (85,7)	45/61 (73,8)	1,31 [0,88; 1,94] 0,1842
Zweitlinie: > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	84/94 (89,4)	57/94 (60,6)	2,53 [1,79; 3,56] < 0,0001
Krankheitsstatus (ab Drittlinie): p-Wert aus der Interaktion: 0,0041			
Ab Drittlinie: < 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie	23/23 (100,0)	13/22 (59,1)	4,54 [2,10; 9,78] < 0,0001
Ab Drittlinie: ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie	58/63 (92,1)	46/61 (75,4)	1,78 [1,21; 2,63] 0,0030
UE, die zum Behandlungsabbruch führten			
Krankheitsstatus (Zweitlinie): p-Wert aus der Interaktion: 0,0474			
Zweitlinie: ≤ 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	8/63 (12,7)	8/61 (13,1)	0,65 [0,24; 1,80] 0,4061
Zweitlinie: > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	19/94 (20,2)	7/94 (7,4)	2,57 [1,08; 6,10] 0,0271
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Region: p-Wert aus der Interaktion: 0,0270			
USA/Westeuropa	14/58 (24,14)	12/57 (21,05)	1,050 [0,485; 2,275] 0,9004
Rest der Welt	67/185 (36,22)	25/181 (13,81)	2,645 [1,668; 4,195] < 0,001

Endpunkt	Epcoritamab + R ²	R ²	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	n/N (%)	
Krankheitsstatus (Zweitlinie): p-Wert aus der Interaktion: 0,0483			
Zweitlinie: ≤ 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	14/63 (22,2)	12/61 (19,7)	0,95 [0,44; 2,06] 0,8902
Zweitlinie: > 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie	27/94 (28,7)	10/94 (10,6)	2,77 [1,34; 5,73] 0,0040
Analysepopulation: Safety Population			
a: Das HR und das entsprechende 95 %-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet (nicht stratifiziert).			
b: p-Wert aus zweiseitigem Log-Rank-Test (nicht stratifiziert).			
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R ² .			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; R2: Lenalidomid + Rituximab; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Für die Subgruppen „Geschlecht“, „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ und „Krankheitsstatus (ab Drittlinie)“ im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte in allen Subgruppen wird das Ergebnis jeweils als nicht fazitrelevant eingestuft. Für die Subgruppe „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ zeigte sich im Endpunkt UE, die zum Behandlungsabbruch führten ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Der Behandlungsunterschied war dabei nur in der Subgruppe „> 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie“ statistisch signifikant und zeigte in die gleiche Effektrichtung wie die Hauptanalyse. Das Ergebnis wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppe „Region“ und „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten sich statistisch signifikante Interaktionsterme. Für die Subgruppe „Region“ wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte in den Subgruppen das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft. In der Subgruppe nach „Krankheitsstatus (Zweitlinie)“ war der Behandlungsunterschied in der Subgruppe „> 2 Jahre seit Beginn der Erstlinientherapie“ statistisch signifikant und zeigte in die gleiche Effektrichtung wie die Hauptanalyse. Das Ergebnis wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-61: 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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Tabelle 4-66: 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 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.**

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R² zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL liegt eine relevante Studie (EPCORE FL-1) vor.

Auf Basis der Studie EPCORE FL-1 kann für Epcoritamab in Kombination mit R² ein Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Evidenzstufe

Die vorliegende Studie EPCORE FL-1, die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet wird, ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie und entspricht damit der Evidenzstufe Ib (nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA).

Die Intervention im Vergleichsarm ist eine relevante Therapieoption im Rahmen der vom G-BA festgelegten ZVT. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber einer Therapieoption der ZVT.

Studienqualität

Die herangezogene klinische Studie wurde 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 konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung, verdeckte Gruppeneinteilung, aktivkontrolliert) und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung ist das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als niedrig zu bewerten. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtmortalität, PFS, Tumoransprechen, Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Unerwünschte Ereignisse ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien der Erfassung als niedrig zu bewerten. Für die patientenberichteten Endpunkte ist aufgrund des offenen Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studie EPCORE FL-1 die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des

medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu einer Behandlung ausschließlich mit R² eine hohe Validität und Aussagekraft.

Auf Basis der Studienergebnisse der Studie EPCORE FL-1 können somit **Hinweise** auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Hintergrund

Die Krankheitsverläufe des FL sind insgesamt sehr heterogen, zeichnen sich jedoch durch das oftmals wiederholte Auftreten von Rezidiven aus. Dabei sinken mit jeder Therapielinie sowohl die Ansprechraten als auch die Remissionsdauern und damit einhergehend die Lebensqualität der Patienten (2, 3, 5). Die Therapieentscheidung sowohl in der Erstlinie als auch in darauffolgenden Therapielinien hängt stark von der individuellen Situation des Patienten ab. Der Allgemeinzustand, Vorthérapien, Komorbiditäten sowie prognostische Faktoren und individuelle Präferenzen des Patienten spielen dabei eine wichtige Rolle (4, 17). Daher besteht ein großer Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die eine signifikante Verbesserung des

Überlebens, einen wesentlichen PFS-Vorteil und tiefes und dauerhaftes Ansprechen ermöglichen, und gleichzeitig die Notwendigkeit von Folgetherapien reduzieren. Bisherige Therapieoptionen konnten gute Effekte in den Ansprechraten bzw. im progressionsfreien Überleben nicht in einen signifikanten Überlebensvorteil übersetzen (54, 55).

Mit Epcoritamab in Kombination mit R² liegt jetzt erstmals eine Therapie vor, die trotz des indolenten Charakters der Erkrankung bereits nach kurzer Beobachtungsdauer einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigt. Epcoritamab ist der erste bispezifische Antikörper für FL-Patienten ab dem ersten Rezidiv und setzt einen neuen Behandlungsstandard im r/r FL. Auf Basis der starken Ansprechraten reduzierte sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² das Risiko für einen Progress oder Tod um 79 %, ein in dieser indolenten Erkrankung hoch relevanter Therapieeffekt. Zudem ergab sich eine signifikant längere Zeit bis zu einer nachfolgenden Therapie, wodurch die Patienten länger therapiefrei bleiben können, mit einer positiven Entwicklung des Gesundheitszustandes bei vorhersehbarem Sicherheitsprofil. Das Nebenwirkungsprofil ist bekannt, gut handhabbar und insgesamt akzeptabel; unerwünschte Ereignisse führten zu keinem signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen.

Im vorliegenden Modul 4A wird der Zusatznutzen von Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² auf Basis der direkt vergleichenden Studie EPCORE FL-1 für erwachsene Patienten mit einem r/r FL abgeleitet.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit R² wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Tabelle 4-70 fasst die Ergebnisse aus der Studie EPCORE FL-1 für r/r FL zusammen.

Tabelle 4-70: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1

Endpunkt ^a EPCORE FL-1	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,38 [0,18; 0,80], 0,0077	↑↑
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,21 [0,14; 0,31], < 0,0001	↑↑
Tumoransprechen		
Bestes Gesamtansprechen (BOR)	RR: 1,20 [1,12; 1,29], < 0,0001	↑↑
Komplettes Ansprechen (CR)	RR: 1,67 [1,45; 1,91], < 0,0001	

Endpunkt ^a	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial
EPCORE FL-1		
Partielles Ansprechen (PR)	RR: 0,42 [0,29; 0,62], < 0,0001	
Dauer des Ansprechens (DoR)	HR: 0,19 [0,12; 0,30], < 0,0001	
Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR)	HR: 0,21 [0,11; 0,39], < 0,0001	
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie		
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie	HR: 0,15 [0,09; 0,27], < 0,0001	↑↑
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ^b		
EQ-5D VAS	LS MD: 1,10 [-2,19; 4,38], 0,5113 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]	↔
Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S ^b		
PGI-C	LS MD: -0,58 [-0,83; -0,32], < 0,0001 Hedges' g: -0,39 [-0,57; -0,21]	↑↑
PGI-S	LS MD: -0,04 [-0,22; 0,14], 0,6859 Hedges' g: -0,04 [-0,23; 0,16]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
FACT-Lym (Gesamt)	LS MD: 0,89 [-2,93; 4,71], 0,6453 Hedges' g: 0,04 [-0,15; 0,23]	↔
FACT-G	LS MD: 0,95 [-1,77; 3,67], 0,4936 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]	
FACT-LymS	LS MD: 0,07 [-1,36; 1,51], 0,9191 Hedges' g: 0,01 [-0,18; 0,20]	
FACT-Lym TOI	LS MD: -0,08 [-2,93; 2,77], 0,9569 Hedges' g: 0,00 [-0,19; 0,19]	
Unerwünschte Ereignisse		
UE jeglichen Grades	HR: 1,13 [0,93; 1,35], 0,1749	↓↓
SUE	HR: 2,19 [1,64; 2,93], < 0,0001	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,04 [1,66; 2,51], < 0,0001	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	HR: 1,30 [0,81; 2,08], 0,2701	

Endpunkt ^a EPCORE FL-1	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effekttrichtung/ Verzerrungspotenzial
↑↑: Positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: Negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: Kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird. b: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zum Zeitpunkt End of Treatment im Vergleich zu Baseline dargestellt. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; 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 visuelle Analogskala; 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; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen. In der Studie EPCORE FL-1 sind unter Epcoritamab in Kombination mit R² 4,1 % der Patienten und im R²-Arm 10,2 % der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde weder unter Epcoritamab in Kombination mit R² noch im R²-Arm erreicht. Das stratifizierte HR lag bei 0,38 (95 %-KI: [0,18; 0,80]). Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests war statistisch signifikant zugunsten von Epcoritamab in Kombination mit R² (p = 0,0077). Das Risiko zu versterben ist damit bei einer Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu einer Therapie mit R² allein um 62 % reduziert. Nach 16 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² bei 95,8 %, unter R² lag die Überlebenswahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt bei 88,8 %. Diese Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen eine bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung des Überlebens dar.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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 (3, 5, 56). 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 (9). Ein Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Erstlinientherapie (Progression of Disease within 2 years, POD24) ist ein etablierter negativer prognostischer Faktor beim FL und mit einem deutlich reduzierten Gesamtüberleben assoziiert. Der Bedarf nach Therapien, die auch nach dem ersten Rezidiv ein langes PFS ermöglichen, ist bei dieser POD24-Hochrisiko-Patientenpopulation nochmals stärker (19, 57). Es ergibt sich daher für eine Verlängerung des PFS ein patientenrelevanter Nutzen für Patienten mit r/r FL hinsichtlich ihrer Morbidität.

Für den Endpunkt PFS nach IRC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,14; 0,31]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 11,66 Monaten. Nach 16 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit ohne Progress am Leben zu sein unter Epcoritamab in Kombination mit R² bei 85,5 %, unter R² lag die Wahrscheinlichkeit ohne Progress am Leben zu sein zu diesem Zeitpunkt bei 40,2 %. Für die Patienten ist dies ein hoch relevanter therapeutischer Effekt.

Die Ergebnisse im Endpunkt PFS stellen eine bisher nicht erreichte fundamentale Verbesserung des Gesundheitszustands dar. Mit Epcoritamab in Kombination mit R² reduzierte sich im Vergleich zu R² das Risiko für einen Progress oder Tod um 79 %, ein in dieser indolenten, durch Rezidive charakterisierten Erkrankung hoch relevanter Therapieeffekt.

Tumoransprechen

Ansprechraten

Ein übergeordnetes Therapieziel für Patienten mit r/r FL stellt das Erreichen einer langfristigen Remission dar (2). Das Tumoransprechen als Maß für die Remission steht im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Somit ist insbesondere das Erreichen eines CR, das einer Abwesenheit metabolischer und radiologischer Krankheitsanzeichen entspricht (10), für Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung.

Für den Endpunkt Tumoransprechen, erhoben als BOR nach IRC, zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,12; 1,29]; $p < 0,0001$). Bei 231 von 243 Patienten (95,1 %), die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, lag ein PR oder CR vor. Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, wurde bei 194 von 245 Patienten (79,2 %) ein BOR beobachtet.

Hinsichtlich des CR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und noch deutlicherer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,91]; $p < 0,0001$). Bei 201 von 243 Patienten (82,7 %), die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, lag ein CR vor. Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, wurde nur bei 122 von 245 Patienten (49,8 %) ein CR beobachtet. Hinsichtlich eines PR zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95 %-KI]: 0,42 [0,29; 0,62]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden, lag bei 72 von 245 Patienten (29,4 %) nur ein PR vor, während mit Epcoritamab in Kombination mit R² der überwiegende Teil der Patienten ein CR erreichte und bei 30 von 245 Patienten (12,3 %) ein PR beobachtet wurde.

Für die DoR (CR oder PR) nach IRC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,12; 0,30]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hielt das Ansprechen über eine signifikant längere Zeit an als bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum

Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 11,50 Monaten.

Für die DoCR nach IRC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,11; 0,39]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die mit Epcoritamab in Kombination mit R² behandelt wurden, hielt das CR über eine signifikant längere Zeit an als bei Patienten, die ausschließlich mit R² behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 18,60 Monaten.

Somit führt Epcoritamab in Kombination mit R² zu einem signifikant tieferen und längeren Ansprechen im Vergleich zu R², was eine bisher nicht erreichte Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt.

Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie

Bei r/r FL nimmt mit jeder weiteren Therapielinie sowohl die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Therapie als auch die Verkürzung des therapiefreien Intervalls zu (58). Ein möglichst langfristiges Ansprechen und eine daraus resultierende lange Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie ist für die Patienten deshalb essentiell, da jede weitere Therapielinie mit erneuten physischen und psychischen Belastungen für die Patienten verbunden ist. Die Einleitung einer Folgetherapie erfolgt in der klinischen Praxis typischerweise bei Krankheitsprogression sowie klinischer Verschlechterung des Patienten. Vor diesem Hintergrund stellt die TTNLT einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der die Dauer des klinischen Nutzens und damit die Wirksamkeit der vorangegangenen Anti-Lymphom-Therapie widerspiegelt (18, 19).

Für die TTNLT zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,09; 0,27]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde unter Epcoritamab in Kombination mit R² nicht erreicht, unter R² lag diese bei 24,34 Monaten. Nach 16 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit keine nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen zu haben unter Epcoritamab in Kombination mit R² bei 92,8 %, unter R² lag die Wahrscheinlichkeit keine nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen zu haben zu diesem Zeitpunkt bei 64,9 %.

Mit Epcoritamab in Kombination mit R² ergab sich demnach gegenüber R² eine signifikant längere Zeit bis zu einer nachfolgenden Therapie, wodurch die Patienten länger therapiefrei bleiben können.

Patientenberichtete Symptomatik

Patientenberichtete Endpunkte wie die EQ-5D VAS sowie die globalen Patient Global Impression Skalen (PGI-S und PGI-C) erfassen die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustands bzw. dessen Veränderung unmittelbar aus Patientensicht und sind damit geeignete Instrumente zur Abbildung der patientenberichteten Symptomatik und somit der Morbidität der Erkrankung. Diese Einordnung entspricht auch der Bewertungspraxis des G-BA,

der patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in mehreren Verfahren als patientenrelevant anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen hat (21-24, 59).

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS wird indikationsunabhängig eingesetzt und gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung insbesondere der Veränderung des Gesundheitszustands. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustands 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 NHL-Indikationen vom G-BA (21-24) sowie vom IQWiG (25) in vergangenen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R².

PGI-S/PGI-C

Die Krankheitssymptomatik bzw. die Änderung des Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung wurde anhand der patientenberichteten Fragebögen PGI-S und der PGI-C erhoben. Für den Endpunkt PGI-S zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R². Für den Endpunkt PGI-C zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² (LS MW: -0,58; 95 %-KI [-0,83; -0,32]; p < 0,0001; Hedges' g: -0,39; 95 %-KI [-0,57; -0,21]). Der Gesundheitszustand der Patienten entwickelte sich demnach unter Therapie von Epcoritamab in Kombination mit R² positiv und der Unterschied zu R² ist statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma

Das r/r FL stellt eine sehr belastende, mit hoher Krankheitslast einhergehende unheilbare Erkrankung dar. Aufgrund von stark beeinträchtigender Symptomatik ist die Lebensqualität von r/r FL Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich eingeschränkt (60). Durch eine Therapie kann diese aufgrund der Nebenwirkungen noch weiter abnehmen. In der Studie EPCORE FL-1 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Fragebogen FACT-Lym erhoben.

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (1). Patienten mit FL sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen. Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des FACT-Lym durch den Patienten selbst erfasst werden. 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 (23-25, 39-41, 61).

Für den Endpunkt FACT-Lym zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen mit Epcoritamab in Kombination mit R² und R². Der grafische Verlauf deutet auf einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² hin.

Verträglichkeit

Das Auftreten therapiebedingter UE ist per Definition patientenrelevant, da diese unmittelbar die Morbidität und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten beeinflussen (38, 44). Die Bewertung der Verträglichkeit stellt neben der Wirksamkeit eine zentrale Komponente im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung durch die EMA dar. Die in der Studie EPCORE FL-1 beobachteten UE wurden von der EMA insgesamt als konsistent zu früheren Studien und gut behandelbar eingeschätzt, was auch durch das mit der Zulassung festgestellte positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt wurde.

In der Studie EPCORE FL-1 zeigten sich aufgrund der Add-on-Therapie Unterschiede zum Nachteil von Epcoritamab in Kombination mit R² in den UE, insbesondere hinsichtlich schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE. Die beobachteten UE sind für bispezifische Antikörper wie Epcoritamab grundsätzlich bekannt sowie regelhaft gut behandelbar und führten auch nur vereinzelt zu einem Abbruch der Therapie mit Epcoritamab. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Abbruchraten aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen. Ein wesentlicher Anteil der SUE war dabei auf CRS-Ereignisse und Infektionen zurückzuführen. Insgesamt trat bei 85 Patienten (35,0 %) ein CRS-Ereignis jeglichen Grades auf. Von diesen 85 Patienten mit CRS-Ereignis hatten 68 Patienten (28,0 %) ein CRS-Ereignis von Schweregrad 1, bei 17 Patienten (7,0 %) trat ein CRS-Ereignis von Schweregrad 2 auf. Der überwiegende Teil der CRS-Ereignisse war somit von Schweregrad 1 und dementsprechend gut handhabbar. Alle CRS-Ereignisse waren reversibel und klangen im Median innerhalb von zwei Tagen ab. Das häufigere Auftreten von Infektionen zeigte sich auch in den UE CTCAE-Grad ≥ 3 und bei diesen wurden zudem Neutropenien häufiger unter Epcoritamab in Kombination mit R² beobachtet. Neutropenien sind gerade im Kontext der Hämato-Onkologie ein bekanntes und gut behandelbares UE.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb dabei unter der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² trotz der häufiger beobachteten SUE und UE CTCAE-Grad ≥ 3 erhalten und die patientenberichtete Symptomatik entwickelte sich im PGI-C im Vergleich zu R² positiv und war statistisch signifikant. Die häufiger beobachteten SUE und UE CTCAE-Grad ≥ 3 unter Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit R² führten somit nicht zu einer relevanten Verschlechterung des vom Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustands, der Lebensqualität oder der empfundenen Symptomatik als unter R² allein.

Insgesamt sind die substanzklassenspezifischen Sicherheitsprofile der eingesetzten Wirkstoffe im Anwendungsgebiet des r/r FL aus der klinischen Praxis hinreichend bekannt und in der Regel gut behandelbar. Zudem führten die unerwünschten Ereignisse zu keinem signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen.

Schlussfolgerungen zur Ableitung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Epcoritamab ist der erste bispezifische Antikörper für FL-Patienten ab dem ersten Rezidiv und setzt einen neuen Therapiestandard im r/r FL, einem Anwendungsgebiet mit einem hohen Bedarf an effektiven Therapien zur langfristigen Krankheitskontrolle. Die Studiendaten zeigen, dass für Epcoritamab in Kombination mit R² bereits zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber R² gezeigt werden konnte. Derzeit ist, obwohl das mediane Gesamtüberleben unter Epcoritamab in Kombination mit R² noch nicht erreicht ist, eine hoch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 61,7 % zu beobachten. Dies konnte bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreicht werden. Auf Basis der hohen Ansprechraten reduzierte sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² das Risiko für einen Progress oder Tod um 79 %, ein in dieser indolenten Erkrankung hoch relevanter Therapieeffekt. Zudem ergab sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber R² eine signifikant längere TTNLT, wodurch die Patienten länger therapiefrei bleiben können.

Durch die Add-on-Therapie mit dem hochpotenten bispezifischen Antikörper Epcoritamab in Kombination mit R² ergeben sich erwartbare, bekannte und gut behandelbare unerwünschte Ereignisse (UE). Trotz dieser Nachteile traten Therapieabbrüche nicht statistisch signifikant häufiger bei Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zum R² Arm auf. In der Studie EPCORE FL-1 entwickelte sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter Epcoritamab in Kombination mit R² positiv und es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber R² (gemessen anhand des Patient Global Impression of Change [PGI-C]).

Diese therapeutisch höchst bedeutsamen Vorteile in der Wirksamkeit mit erwartbarem, gut handhabbarem und insgesamt akzeptablem Sicherheitsprofil zeigen in der Gesamtschau im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der positiven Entwicklung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer und dem Erhalt der Lebensqualität.

Daraus leitet sich insgesamt ein **Hinweis** auf einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen** für eine Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber einer Behandlung mit R² bei erwachsenen Patienten mit einem r/r FL ab.

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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r FL	Mindestens beträchtlich (Hinweis)
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.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) 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 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 18.05.2026]
2. 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.
3. 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. DOI: 10.1038/s41408-020-00340-z
4. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. Annals of Lymphoma. 2021;5(14).
5. 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. DOI: 10.1111/bjh.15708
6. 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-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf. [Zugriff am: 18.05.2026]
7. 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. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm543>
8. 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. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601986
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-scientific-guideline>. [Zugriff am: 18.05.2026]
10. 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800

11. 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: 18.05.2026]
12. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
13. 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. DOI: 10.1200/jco.2016.70.8651
14. Merryman R, Rutherford SC, Ansell S, Armand P, Leonard JP, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations from the 2024 International Follicular Lymphoma Scientific Workshop. *Blood Adv*. 2026;10(5):1591-602. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025018079
15. Luminari S, Jiménez-Ubieto A, Chong G, Tucker D, Ambati S, Lin C, et al. Dynamics of complete responses (CRs) in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (R/R FL) treated with odronextamab in the ELM-2 study. *Hemasphere*. 2026;10(4):e70300. DOI: 10.1002/hem3.70300
16. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504. DOI: 10.1002/cncr.21637
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand Juli. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.05.2026]
18. Molica S. Beyond progression-free survival (PFS): time to next treatment (TTNT) as a patient-centered metric of clinical benefit in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Expert Rev Hematol*. 2026;19(2):127-32. DOI: 10.1080/17474086.2025.2591606
19. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahé B, Dubruille V, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1595-604. DOI: 10.1007/s00277-020-04025-2
20. 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. DOI: 10.1186/1477-7525-5-70
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. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
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: Polatuzumab Vedotin. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2022-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab-Vedotin_D-633.pdf. [Zugriff am: 18.05.2026]

- 5815/2022-06-01 Nutzenbewertung-G-BA Polatuzumab Vedotin D-827.pdf.
[Zugriff am: 18.05.2026]
23. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
24. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
25. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
26. 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. DOI: 10.1007/s11136-011-9903-x
27. EuroQol Research Foundation (EuroQol). EQ-5D-5L User Guide, Version 3.0. 2019.
28. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. RMD Open. 2015;1(1):e000146. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000146
29. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. J Sleep Res. 2021;30(1):e13141. DOI: 10.1111/jsr.13141
30. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2012;12:30. DOI: 10.1186/1471-2490-12-30
31. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101. DOI: 10.1067/mob.2003.379
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Vibegron (Überaktive Blase). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11833/2025-08-21_AM-RL-XII_Vibegron_D-1116_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Durvalumab, Erhaltungstherapie). 2025. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11219/2025-02-20_AM-RL-XII-XIIa_Olaparib_D-1095_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Guselkumab (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12075/2025-11-20_AM-RL-XII_Guselkumab_D-1216_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12280/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Asciminib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12079/2025-11-20_AM-RL-XII_Asciminib_D-1197_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.05.2026]
37. 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. DOI: 10.1155/2013/147176
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
39. 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: Obinituzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinituzumab-D-305.pdf. [Zugriff am: 18.05.2026]
40. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
41. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
42. 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. [Zugriff am: 18.05.2026]
43. Lee DW, Santomaso 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2025, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2, in Kraft getreten am 8. April 2026. 2026. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>. [Zugriff am: 18.05.2026]
45. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2) - Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 18.05.2026]
46. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
47. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
48. ClinicalTrials.gov. NCT05409066 - Title: Study of Subcutaneous Epcoritamab in Combination With Intravenous Rituximab and Oral Lenalidomide (R²) to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05409066>. [Zugriff am: 15.05.2026]
49. CTIS - Clinical Trials System. 2023-505628-67-00 - Title: 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 (EPCORETM FL-1). 2025. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505628-67-00>. [Zugriff am: 15.05.2026]
50. EU-CTR. 2021-000169-34 - Titel: 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 (EPCORETM FL-1). 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000169-34/SE>. [Zugriff am: 15.05.2026]

51. AbbVie Inc. Clinical Study Report: 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). Epcoritamab/Protocol M20-638. Date of Report: 01 Oct 2025.
52. Falchi L, Nijland M, Huang H, Linton KM, Seymour JF, Tao R, et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2026;407(10524):161-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02360-8
53. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.
54. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1081-93. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30097-3
55. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, et al. Obinutuzumab Versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study. *Hemasphere*. 2023;7(7):e919. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000919
56. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):74. DOI: 10.1186/s12885-023-10546-6
57. Day JR, Larson MC, Durani U, Koff JL, Wang Y, Habermann TM, et al. Treatment patterns and outcomes in follicular lymphoma with POD24: an analysis from the LEO Consortium. *Blood Adv*. 2025;9(5):1013-23. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014053
58. Rajamaki A, Sorigue M, Prusila REI, Kuusisto MEL, Kuitunen H, Jantunen E, et al. Progression-free survival after front line, second line and third line in patients with follicular lymphoma treated in clinical practice. *Acta Oncol*. 2024;63:267-72. DOI: 10.2340/1651-226X.2024.24377
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom) - Projekt: A25-69 Version: 1.0 IQWiG-Berichte – Nr. 2073 Stand: 27. August 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8834/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Datopotamab-deruxtecan_D-1203.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
60. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Minjuvi (tafasitamab) - Treatment of follicular lymphoma EU/3/25/3027 - Report Date: 14 November 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/minjuvi-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Acalabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab) - Projekt: A25-89 Version: 1.0 IQWiG-Berichte – Nr. 2092 Stand: 25. September 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8834/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib-D-1203.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]

[ba.de/downloads/92-975-8934/2025-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-1209.pdf](https://www.bfberg.de/downloads/92-975-8934/2025-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Acalabrutinib_D-1209.pdf). [Zugriff am: 26.03.2026]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to May 14, 2026 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.05.2026
Zeitsegment	1946 to May 14, 2026;
Suchfilter	Nach Wong et al. 2006

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	164
2	exp Lymphoma, Follicular/	7563
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.	38551
4	2 or 3	38551
5	1 and 4	44
6	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1333081
7	5 and 6	3

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2026 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.05.2026	
Zeitsegment	April 2026;	
Suchfilter	Kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	52
2	exp Lymphoma, Follicular/	514
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.	3970
4	2 or 3	3970
5	1 and 4	26

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	15.05.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	epcoritamab OR GEN3013 OR duobody-CD3xCD20
	Other terms	
Treffer	55	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	15.05.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Epcoritamab, GEN3013, „duobody CD3xCD20“, 2134641-34-0
	Does not contain any of these terms	
Treffer	19	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	15.05.2026	
Suchstrategie	epcoritamab OR GEN3013 OR (duobody CD3xCD20) OR (2134641-34-0)	
Treffer	10	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	55	54 (Nr. 1 – 54)	1
CTIS	19	18 (Nr. 55 – 72)	1
EU-CTR	10	9 (Nr. 73 – 81)	1
ICTRP	0	0	0
Summe	84	81	3
Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT03625037	A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03625037	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. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04358458	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. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04542824	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. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04623541	A1 andere Population
5.	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. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04663347	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	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. 2021. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04628494	A1 andere Population
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. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05201248	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. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206357	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. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05283720	A5 anderer Studientyp
10.	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. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05451810	A5 anderer Studientyp
11.	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. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05578976	A1 andere Population
12.	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. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05660967	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05692050	A5 anderer Studientyp
14.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05733650	A1 andere Population
15.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05783609	A5 anderer Studientyp
16.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05791409	A1 andere Population
17.	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. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848765	A2 andere Intervention
18.	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. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05852717	A2 andere Intervention
19.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06045247	A5 anderer Studientyp
20.	NCT06112847	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Lenalidomide (E-Len) in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06112847	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191744	A1 andere Population
22.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06238648	A1 andere Population
23.	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. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287398	A2 andere Intervention
24.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06414148	A1 andere Population
25.	NCT06447376	Pilot Safety-feasibility Study of Cytokine Release Syndrome Prophylaxis and Treatment With Siltuximab Prior to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06447376	A1 andere Population
26.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06458439	A1 andere Population
27.	NCT06508658	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Epcoritamab Plus Lenalidomide Compared to Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06508658	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT06510361	A Phase 2 Study of Epcoritamab in Patients With Follicular Lymphoma Not Accomplishing a Complete Response With Upfront Chemoimmunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06510361	A5 anderer Studientyp
29.	NCT06510491	A Phase 2 Trial Investigating Epcoritamab in Patients With Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia (WM). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06510491	A1 andere Population
30.	NCT06536049	Phase Ib/II Trial of Epcoritamab Plus Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06536049	A5 anderer Studientyp
31.	NCT06563596	A Phase 2 Study of Epcoritamab, Zanubrutinib, and Rituximab (EZR) for Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06563596	A2 andere Intervention
32.	NCT06575686	A Phase 2 Study of Epcoritamab Plus Tazemetostat for Treatment of Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575686	A5 anderer Studientyp
33.	NCT06672705	Phase Ib Study to Assess the Efficacy and Safety of Epcoritamab in Relapsed or Refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06672705	A5 anderer Studientyp
34.	NCT06676033	Correlative Study of Epcoritamab in Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06676033	A1 andere Population
35.	NCT06723457	A Phase II Study of Combination Epcoritamab-Lenalidomide in Patients With Refractory/Relapsed Immunodeficiency-Related Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06723457	A1 andere Population
36.	NCT06796998	Phase 2 Trial of Epcoritamab in Patients With Newly Diagnosed Marginal Zone Lymphoma (MZL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06796998	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT06811272	A Phase 2 Study of Outpatient Epcoritamab as Second Line Therapy in Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06811272	A1 andere Population
38.	NCT06830759	EpcoReal: A Multi-country, Prospective Observational Study of Epcoritamab in NHL Comprising Two Patient Cohorts (3L+ (D)LBCL and 3L+ FL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06830759	A5 anderer Studientyp
39.	NCT06905509	A Phase 2 Study of Epcoritamab (Epco) Plus Physician's Choice of Platinum-Containing Chemotherapy Pre-Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (AutoHCT) Followed by Post-AutoHCT Epco Consolidation/ Maintenance in Relapsed/ Refractory Large B-Cell Lymphoma (R/R LBCL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06905509	A1 andere Population
40.	NCT06919939	Phase 2 Study of Epcoritamab in Combination With Loncastuximab Tesirine in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06919939	A1 andere Population
41.	NCT06931652	A Phase 2 Study Evaluating Epcoritamab in Subjects With Relapsed and Refractory Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the CNS Treated With Lenalidomide and Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06931652	A1 andere Population
42.	NCT07030699	Epcoritamab With Lenalidomide and Tafasitamab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07030699	A1 andere Population
43.	NCT07082868	A Phase Ib Trial With Dose Expansion of Epcoritamab in Combination With Ibrutinib in Refractory/Recurrent CNS Lymphoma (EIFEL-Trial). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07082868	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	NCT07097363	A Pilot Study of Epcoritamab With Dose Adjusted Etoposide, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Prednisone and Rituximab (EPOCH-R) for Upfront Treatment of Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07097363	A1 andere Population
45.	NCT07108998	A Phase 2 Study of Epcoritamab as a Consolidation Therapy for 2nd Generation BTKi +/- Obinutuzumab in CLL/SLL Patients or Variants of This.. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07108998	A1 andere Population
46.	NCT07126236	Response-adaptive to Epcoritamab In First Relapse: A Phase II, Response-adaptive, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Eptoritamab in Patients With Relapse/Refractory Large B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07126236	A1 andere Population
47.	NCT07197307	Combining Loncastuximab Tesirine and Epcoritamab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07197307	A1 andere Population
48.	NCT07218510	A Phase 2 Study of Venetoclax + Obinutuzumab Followed by Epcoritamab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (LonGEVity). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07218510	A1 andere Population
49.	NCT07226752	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07226752	A1 andere Population
50.	NCT07283679	Phase I/II Trial of ONC-PluReceptor NK Cells With Epcoritamab and Tafasitamab for Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07283679	A2 andere Intervention
51.	NCT07365306	A Phase 2 Study of Epcoritamab-R-GemOx With Consolidative ASCT and Additional Epcoritamab in Relapsed/Refractory Transplant-Eligible DLBCL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07365306	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52.	NCT07393204	Italian Real-world Study on Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07393204	A1 andere Population
53.	NCT07451652	Low Dose Epcoritamab Plus Gemcitabine/Oxaliplatin in Treatment of Transplant Eligible Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07451652	A1 andere Population
54.	NCT07528352	REBEL: A Phase 1b Study on the Safety and Feasibility of External Beam Radiotherapy Followed by Bispecific Antibody Therapy for Relapsed/Refractory DLBCL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07528352	A1 andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
55.	2023-504802-12-00	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504802-12-00	A5 anderer Studientyp
56.	2023-504805-35-00	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. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504805-35-00	A1 andere Population
57.	2023-504828-25-00	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. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504828-25-00	A1 andere Population
58.	2023-504830-23-00	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504830-23-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
59.	2023-504795-20-00	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504795-20-00	A1 andere Population
60.	2023-505347-38-00	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. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505347-38-00	A5 anderer Studientyp
61.	2023-505277-32-00	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) (EPCORE DLBCL-2). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505277-32-00	A1 andere Population
62.	2023-504832-16-00	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. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504832-16-00	A1 andere Population
63.	2022-500305-40-00	HOVON 165 CLL: 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. AETHER study (ABT199 + Epcoritamab THERapy for Relapsed/refractory CLL/SLL). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500305-40-00	A1 andere Population
64.	2023-506906-38-00	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). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506906-38-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65.	2024-514440-86-00	Response-adaptive to Epcoritamab In First Relapse: A Phase II, response-adaptive, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Eptoritamab in Patients with Relapse/Refractory Large B Cell Lymphoma. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514440-86-00	A1 andere Population
66.	2023-509861-19-01	Combining Loncastuximab Tesirine and Epcoritamab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509861-19-01	A1 andere Population
67.	2023-505834-84-00	e-REVRI - A Phase 2 Study evaluating Epcoritamab in subjects with relapsed and refractory primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS treated with Lenalidomide and Rituximab. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505834-84-00	A1 andere Population
68.	2023-509861-19-00	Combining Loncastuximab Tesirine and Epcoritamab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509861-19-00	A1 andere Population
69.	2024-510965-41-00	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Epcoritamab Plus Lenalidomide Compared to Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin in Participants with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510965-41-00	A1 andere Population
70.	2024-513445-37-00	A prospective, open-label, randomized, multicenter phase-III trial to evaluate the efficacy of pirtobrutinib and epcoritamab compared with R-(mini)-CHOP for treatment of patients with Richter Transformation - CLLRT2. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513445-37-00	A1 andere Population
71.	2025-522295-91-00	HOVON 178 WM: A prospective phase I/II trial of epcoritamab in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522295-91-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72.	2025-522595-87-00	A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Multi-Cohort, First-in Human Trial of DS3790a, a DXd-ADC targeting CD37, for Hematological Malignancies. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522595-87-00	A3 andere Vergleichs-therapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
73.	2017-001748-36	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001748-36	A5 anderer Studientyp
74.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16	A5 anderer Studientyp
75.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57	A1 andere Population
76.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15	A1 andere Population
77.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16	A1 andere Population
79.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29	A1 andere Population
80.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31	A1 andere Population
81.	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: 15.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EPCORE FL-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Epcoritamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomide (R ²) im Vergleich zu R ² bei Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom. Die dualen primären Endpunkte sind das beste Gesamtansprechen (BOR) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die Studie hatte zum Ziel, die Nullhypothese zu testen, dass die Ergänzung des R ² -Schemas durch Epcoritamab keine zusätzliche Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom bietet, im Vergleich zu der alternativen Hypothese, dass die Ergänzung des R ² -Schemas durch Epcoritamab zusätzliche Wirksamkeit bietet und gleichzeitig möglicherweise überlappende Toxizitäten vermeidet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	EPCORE FL-1 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie. Nach Version 1.0 des Studienprotokolls wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf Arm A (Epcor 48 mg + R ² ; 243 Patienten), Arm C (R ² ; 245 Patienten) und Arm B (Epcor 24 mg + R ² ; 61 Patienten) randomisiert. Auf Grundlage der klinischen Daten der laufenden Phase-Ib/II-Studie GCT3013-02 wurde die empfohlene Dosierung von Epcoritamab in Kombination mit R ² auf 48 mg festgelegt. Infolgedessen wurde Arm B (Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R ²) mit Inkrafttreten von Version 2.0 des Studienprotokolls nach Einschluss von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		61 Studienteilnehmern für die weitere Rekrutierung geschlossen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde am 22. April 2022 veröffentlicht. <u>Protokollversion 2.0 (21. Februar 2022)</u> • Dosierungsplan aktualisiert, um die wöchentliche Dosierung in Zyklus 3 von Arm A (48 mg Epcoritamab) aufzunehmen, und hinzugefügt, dass die Rekrutierung für Arm B (24 mg Epcoritamab) abgeschlossen ist. • Die primären Endpunkte im Zusammenhang mit der Dosierung von 24 mg Epcoritamab wurden entfernt. • Die Anzahl der Patienten aus der Fallzahlplanung wurde auf ca. 520 aktualisiert und bei den Einschlusskriterien wurde die Bezeichnung für das vorherige Therapieschema von einem „anti-CD20-haltigen Schema“ auf ein „anti-Lymphom-Schema, das einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie enthielt“, geändert. • Hypothesen und Schätzgrößen wurden aktualisiert, um die mITT-Population zu berücksichtigen. • Bei den zusätzlichen Endpunkten zur Wirksamkeit wurde BOR hinzugefügt, die durch die LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria)-Kriterien bestimmten TTP-Endpunkte PFS, ORR, CRR am Ende der Behandlung, EFS, DoR und DoCR wurden entfernt. • Erfassung aller unerwünschten Ereignisse bis 5 Halbwertszeiten nach Absetzen der Studienbehandlung (120 Tage nach Absetzen von Rituximab) wurde entfernt und Rituximab in den Zeitraum von 60 Tagen oder mehr nach Absetzen aufgenommen wurde. <u>Protokollversion 3.0 (30. August 2023)</u> • Aufdosierungsschema wurde aktualisiert und um eine zweite Zwischendosis von 3 mg erweitert, um die Rate an CRS-Ereignissen des Grades 2 oder höher zu senken. • Im gesamten Protokoll wurden die primären und sekundären Endpunkte angepasst, sodass sie aufgrund einer Änderung der Definition der Population für die Primäranalyse in einer ITT-Population statt in einer mITT-Population gemessen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Anzahl der Patienten in der Studie wurde von 520 auf 500 Patienten angepasst, um die tatsächliche Patientenrekrutierung in den Armen A und B seit Protokollversion 1 sowie die geschätzte zukünftige Rekrutierung aufgrund der Änderung der Definition der Primäranalysepopulation widerzuspiegeln. - Es wurde der Hinweis hinzugefügt, dass der PFS-Vergleich zwischen Arm A und Arm C in der mITT-Population als Sensitivitätsanalyse durchgeführt wird und dass alle primären und wichtigsten sekundären Endpunkte in der mITT-Population als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden. - Die Annahme einer steigenden Rekrutierungsrate während der ersten 3 Monate wurde auf die ersten 15 Monate geändert. Der prognostizierte Zeitpunkt für 135 beobachtete Todesfälle wurde von 8 auf 7,5 Jahre geändert. - Die maximale Studiendauer wurde von 5 auf 7 Jahre nach Rekrutierung des letzten Patienten geändert. <u>Protokollversion 4.0 (14. August. 2024)</u> - Aktualisierung der Hypothese entsprechend den primären Wirksamkeitsendpunkten - Aktualisierung der Schätzgrößen im Bezug auf die primären Endpunkte mit Erklärung der Erhebung und Definition von BOR - Aktualisierung des primären Wirksamkeitsendpunkts als BOR von CR oder PR, bestimmt nach den Lugano-Kriterien und bewertet durch ein unabhängiges Begutachtungsgremium (IRC). - Aktualisierung der zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte um TTR und TTCR - Aktualisierung der Patientenzahl auf 436, um eine ausreichende Anzahl von PFS- und OS-Ereignissen in der ITT-Population zu gewährleisten. - Aktualisierung des Wortlauts zur Einbeziehung der doppelten primären Wirksamkeit mit den primären Wirksamkeitsendpunkten BOR oder CR oder PR, um mit der Studienhypothese und dem Studienziel im Einklang zu stehen. Die primären Analysestrategien wurden ebenfalls aktualisiert. - Aktualisierung der Details zur Interimsanalyse von ORR und PFS hinsichtlich der Wirksamkeit. Die Anforderungen für die endgültige PFS-Analyse wurden ebenfalls aktualisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aktualisierung der Schritte zur familienweisen Typ-1-Fehlerkontrolle und der Beschreibung, wie das Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) auf die beiden primären Endpunkte aufgeteilt wird. Die Details zur Wiederverwendung des Signifikanzniveaus, falls der statistische Test für die ORR signifikant ist, wurden ebenfalls aktualisiert. Hinzufügung einer Tabelle und einer Abbildung zur Testsequenz und zu den Alpha-Ausgabegrenzen (zweiseitiges Alpha-Niveau) sowie zur Hierarchieteststrategie für primäre und rangierte sekundäre Endpunkte. - Die Stichprobengröße wurde aktualisiert, um den dualen primären Endpunkten BOR von CR und PR sowie PFS Rechnung zu tragen. <u>Protokollversion 5.0 (20. Dezember 2024)</u> - Hinzugefügt, dass topische pflanzliche Präparate und topische Anwendungen, einschließlich Mundspülungen, die pflanzliche Inhaltsstoffe enthalten, zulässig sind. - Aufnahme der OS-Schadensanalyse, die zu allen Zeitpunkten durchgeführt wird, an denen ein IA durchgeführt wird (z. B. PFS IA1 [BOR-Primäranalyse (PA)], PFS IA2, PFS-Endanalyse [FA]). - Für die Entnahme von PK- und ADA-Proben vor der Dosierung wurde das Zeitfenster auf bis zu 8 Stunden vor der Verabreichung von Epcoritamab erweitert.
4	Patienten/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Der Patient oder der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter muss vor Beginn jeglicher Screening- oder studienspezifischer Verfahren freiwillig eine von einer unabhängigen Ethikkommission (IEC)/einem institutionellen Prüfungsausschuss (IRB) genehmigte Einverständniserklärung unterzeichnen und datieren. - Der Patient muss 18 Jahre oder älter sein. - Der Patient muss über ausreichende Laborwerte für die Nieren-, Leber- und Blutfunktionen verfügen, die die folgenden Kriterien erfüllen: - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9 / l$ (die Patienten dürfen innerhalb von 14 Tagen vor der Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings keinen Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) erhalten haben).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl (4,96 mmol/l) (Die Patienten dürfen innerhalb von 7 Tagen vor der Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings keine Transfusionen mit roten Blutkörperchen erhalten haben). ○ Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9$ /l oder $\geq 50 \times 10^9$ /l bei Knochenmarkinfiltration durch Lymphom oder Splenomegalie (die Patienten dürfen innerhalb von 7 Tagen vor der Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings keine Thrombozytentransfusionen erhalten haben). ○ International normalisierte Ratio (INR)/aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN), sofern keine Antikoagulation erfolgt ○ Serum-Aspartat-Transaminase (AST) oder Alanin-Transaminase (ALT) $\leq 3,0 \times$ ULN ○ Direktes Bilirubin muss $< 2 \times$ ULN sein. ○ Geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 50 ml/min (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel, gegebenenfalls modifiziert um Faktoren wie Körpergewicht) oder (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) (berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-Gleichung) ≥ 50 ml/min/1,73 m² 4. Der Patient ist bereit und in der Lage, die in diesem Protokoll vorgeschriebenen Verfahren einzuhalten. 5. Der Patient muss subkutane Injektionen vertragen können. 6. Der Patient muss Kapseln schlucken können und darf keine Erkrankung haben, die die Magen-Darm-Funktion erheblich beeinträchtigt. 7. Der Patient muss zum Zeitpunkt des Screenings über ausreichend frisches oder in Paraffin eingebettetes Gewebe verfügen. 8. Der Patient muss ein histologisch bestätigtes klassisches FL (früher Grad 1 bis 3a FL) im Stadium II, III oder IV ohne Anzeichen einer histologischen Transformation zu einem aggressiven Lymphom und eine CD20+-Erkrankung in der letzten repräsentativen Tumorbiopsie gemäß dem Pathologiebericht gemäß der 5. Ausgabe der Klassifikation der hämatolymphatischen Tumoren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufweisen. 9. Der Patient muss nach einer Behandlung mit mindestens einer vorherigen Anti-Lymphom-Therapie, die einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie enthielt, an einer r/r-Erkrankung leiden. (Patienten, die zuvor nur eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Monotherapie mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper und/oder eine Strahlentherapie erhalten haben, sind nicht teilnahmeberechtigt.) 10. Der Patient weist mindestens eine messbare Krankheitsläsion gemäß der Lugano-Klassifikation von 2014 auf. 11. ECOG-PS 0 bis 2. 12. Der Patient ist bereit, eine Aspirinprophylaxe (Patienten mit geringem oder mittlerem Thromboembolie-Risiko) oder eine prophylaktische Antikoagulation (bei hohem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis) zu erhalten. 13. Der Patient muss nach Einschätzung des Prüfarztes für die Behandlung mit R² in Frage kommen. 14. Der Patient muss nach Einschätzung des Prüfarztes aufgrund der Symptome und/oder der Krankheitslast (z. B. laut GELF-Kriterien) eine Behandlungsiniziation benötigen. 15. Der Patient darf keine dokumentierte Refraktärität gegenüber Lenalidomid aufweisen, wobei Refraktärität definiert ist als: ○ beste Reaktion auf Lenalidomid von stabiler Erkrankung oder progressiver Erkrankung oder ○ fortschreitende Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Lenalidomid-Therapie 16. Der Patient darf innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung nicht mit Lenalidomid behandelt worden sein. 17. Der Patient weist keine ungelösten Toxizitäten aus einer früheren Krebstherapie auf, definiert als nicht gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v 5.0) in den Graden 0 oder 1 eingestuft, mit Ausnahme von Alopezie. 18. Der Patient weist zum Zeitpunkt des Screenings keine Anzeichen für ein primäres Lymphom des Zentralnervensystems oder eine bekannte Beteiligung des ZNS durch Lymphome auf, was durch Magnetresonanztomographie (MRT)/Computertomographie (CT) (Gehirn) und, falls klinisch indiziert, durch Lumbalpunktion bestätigt wurde. 19. Der Patient hat keine Vorgeschichte schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen auf eine anti-CD20-mAb-Therapie oder bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten gegenüber Bestandteilen oder Hilfsstoffen von Epcoritamab oder Lenalidomid. 20. Der Patient hat keine klinisch signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich der folgenden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung ODER ○ Folgende Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung: instabile oder unkontrollierte Erkrankung/Zustand im Zusammenhang mit oder unter Beeinträchtigung der Herzfunktion (z. B. instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz, New York Heart Association Klasse III-IV), unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder andere klinisch signifikante Elektrokardiogramm (EKG)-Anomalien nach Einschätzung des Prüfarztes 21. Der Patient hat keine klinisch signifikante Lebererkrankung, einschließlich aktiver Hepatitis, aktuellem Alkoholmissbrauch oder Zirrhose. 22. Der Patient hat keine aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV). Patienten, die positiv auf Hepatitis-B-Kernantikörper (HBcAb), Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder Hepatitis-C-Antikörper getestet wurden, müssen vor der Aufnahme in die Studie ein negatives Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR)-Ergebnis vorweisen. Patienten mit positivem PCR-Ergebnis werden ausgeschlossen. 23. Der Patient hat keine aktive (symptomatische) Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung. 24. Der Patient hat keine bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). 25. Der Patient hat keine bekannte aktive bakterielle, virale, pilzliche, mykobakterielle, parasitäre oder sonstige Infektion (mit Ausnahme von Pilzinfektionen des Nagelbettes) innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung. 26. Der Patient weist keine Anzeichen für signifikante, unkontrollierte Begleiterkrankungen auf, die die Einhaltung des Protokolls oder die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen könnten. 27. Der Patient hat keine Vorgeschichte anderer früherer Malignome, mit Ausnahme der folgenden: ○ Malignität, die mit kurativer Absicht behandelt wurde, einschließlich DLBCL nach histologischer Transformation aus FL, und bei der seit ≥ 3 Jahren vor der ersten Dosis des Studienmedikaments keine aktive Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bekannt ist und die vom behandelnden Arzt als risikoarm für ein Rezidiv eingestuft wird, ○ Adäquat behandelter nicht-melanomatöser Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Anzeichen einer Erkrankung, ○ Adäquat behandeltes Carcinoma in situ ohne Anzeichen einer Erkrankung, ○ Lokalisiertes Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie oder ohne bekannte aktive Erkrankung, mit stabilen (nicht ansteigenden) prostataspezifischen Antigen (PSA)-Werten von < 0,1 ng/ml. 28. Der Patient muss mindestens eine Zielläsion aufweisen, die innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie keiner Strahlentherapie oder größeren Operation unterzogen wurde. 29. Der Patient darf keine aktive Tuberkulose (TB) aufweisen und darf in den letzten 12 Monaten keine abgeschlossene Behandlung einer aktiven TB erhalten haben. 30. Der Patient weist keine Neuropathie des Grades > 1 auf, mit Ausnahme einer Neuropathie, die in direktem Zusammenhang mit einem Lymphom steht (z. B. Nervenkompression durch einen Tumor). 31. Der Patient leidet an keiner lebensbedrohlichen Erkrankung, keinem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand und keiner Funktionsstörung eines Organsystems, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen oder die Studienergebnisse einem unangemessenen Risiko aussetzen könnten. 32. Der Patient benötigt derzeit keine Therapie gegen Epilepsie. 33. Der Patient hat zuvor kein Allotransplantat erhalten. 34. Keine autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 100 Tagen vor der Randomisierung 35. Der Patient leidet derzeit an keiner Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert, mit Ausnahme von Prednison ≤ 20 mg täglich (oder Äquivalent). 36. Der Patient hat keine bekannte aktive Infektion mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Wenn ein Patient Anzeichen/Symptome aufweist, die auf eine SARS-CoV-2-Infektion hindeuten, muss der Patient einen negativen molekularen Test (z. B. PCR) oder zwei negative Antigentestergebnisse im Abstand von mindestens 24 Stunden vorweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		37. Patienten, die die Zulassungskriterien hinsichtlich einer SARS-CoV-2-Infektion nicht erfüllen, müssen als nicht geeignet eingestuft werden und dürfen nur dann erneut untersucht werden, wenn sie die folgenden Kriterien für die Virusclearance bei einer SARS-CoV-2-Infektion erfüllen: Bei asymptomatischen Patienten sind mindestens 10 Tage seit dem ersten positiven Testergebnis vergangen oder mindestens 10 Tage seit der Genesung, definiert als Abklingen des Fiebers ohne Einsatz von Antipyretika und Besserung der Symptome. 38. Der Patient hat keine bekannte Vorgeschichte einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML). 39. Der Patient muss sich verpflichten, während der Behandlung, während Dosisunterbrechungen und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis Lenalidomid kein Blut zu spenden. 40. Weibliche Patientinnen müssen bereit sein, den Plan zur Minimierung des Schwangerschaftsrisikos im Zusammenhang mit der Lenalidomid-Behandlung einzuhalten. 41. Für alle weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter: ein negativer Serum-Schwangerschaftstest (beta-hCG) beim Screening-Termin und ein negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest zu Studienbeginn vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 42. Gebärfähige weibliche Patientinnen müssen mindestens zwei im Protokoll festgelegte Verhütungsmethoden anwenden, die ab 30 Tagen vor der Randomisierung bis mindestens 12 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments wirksam sind. Weibliche Patientinnen, die nicht gebärfähig sind, müssen keine Verhütungsmethode anwenden. 43. Weibliche Patientinnen, die nicht schwanger sind, nicht stillen, keine Eizellen (Oozyten) spenden und nicht beabsichtigen, während der Studie oder in den 12 Monaten nach der letzten Dosis des Studienmedikaments schwanger zu werden. 44. Wenn der Patient männlich ist und sexuell aktiv mit einer oder mehreren gebärfähigen Partnerinnen, muss er sich verpflichten, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 12 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments die im Protokoll festgelegten Verhütungsmaßnahmen anzuwenden. 45. Männliche Patienten, die während der Studie oder für 12 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nicht beabsichtigen, ein Kind zu zeugen oder Sperma zu spenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		46. Keine Behandlung mit einer CAR-T-Therapie innerhalb von 100 Tagen vor der Randomisierung oder im Falle von anhaltenden CAR-T-Zell-bedingten Toxizitäten, bis alle Toxizitäten seit mehr als 30 Tagen abgeklungen sind. 47. Der Patient nimmt keine Medikamente ein, von denen bekannt ist, dass sie die Anzahl oder Aktivität von T-Zellen verringern, sowie keine anderen gleichzeitig verabreichten immunsuppressiven Medikamente. 48. Der Patient darf innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der Randomisierung nicht mit einem Prüfpräparat behandelt worden sein oder derzeit an einer anderen klinischen Studie teilnehmen. Der Patient darf nicht mit einem bispezifischen Antikörper gegen CD3 und CD20 behandelt worden sein. 49. Der Patient hat innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten und es ist nicht zu erwarten, dass er während der Studienteilnahme eine Lebendimpfung benötigt, einschließlich mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Nicht replizierende COVID-19-Impfstoffe sind zulässig, sofern zwischen der Impfung und einer Dosis des Studienmedikaments ein Zeitraum von mindestens 3 Tagen liegt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	189 Studienzentren in 30 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Slowakei, Spanien, Südafrika, Schweden, Schweiz, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich und Puerto Rico
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Epcoritamab: 28-Tage-Zyklen; Die Gabe erfolgte subkutan. Aufdosierungsphase: ○ Zyklus 1, Tag 1: 0,16 mg, Tag 8: 0,8 mg, Tag 15: 3 mg, Tag 22: 48 mg Im Anschluss ist die Dosierung wie folgt: ○ Zyklus 2 bis 3, Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg/Tag ○ Zyklus 4 bis 12, Tag 1: 48 mg/Tag R²: • Rituximab: 28-Tage-Zyklen ○ Zyklus 1: 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 ○ Zyklus 2 bis 5: 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion an Tag 1 • Lenalidomid:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		28-Tage-Zyklen; Zyklus 1 bis 12: 20 mg an Tag 1 bis 21
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte:</u> Das primäre Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Epcoritamab 48 mg in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid (R²) im Vergleich zu R² bei Patienten mit r/r FL zu evaluieren. Die dualen primären Endpunkte sind: • Bestes Gesamtansprechen (BOR) von CR oder PR, bestimmt nach den Lugano-Kriterien und bewertet durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC). • Progressionsfreies Überleben (PFS): Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten Eintreten eines der folgenden Ereignisse: ○ Krankheitsprogression gemäß den Lugano-Kriterien (bewertet durch ein IRC) ○ Tod <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Das sekundäre Ziel der Studie ist es zu evaluieren, ob Epcoritamab 48 mg in Kombination mit R² im Vergleich zu R² klinische Endpunkte verbessern kann, gemessen anhand wichtiger sekundärer Endpunkte (einschließlich kompletter Remission [CR], Gesamtüberleben [OS] und Negativität der minimalen Resterkrankung [MRD]) bei Patienten mit r/r FL. <u>Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind:</u> • Komplettes Ansprechen (CR) während der Studie, bestimmt nach den Lugano-Kriterien, bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) • Gesamtüberleben (OS) • Negativität der minimalen Resterkrankung (MRD) Andere sekundäre Endpunkte sind: • Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) • PFS, BOR und CR während der Studie, bestimmt nach den Lugano-Kriterien, bewertet durch den Prüfarzt • Ansprechdauer (DoR), Dauer des vollständigen Ansprechens (DoCR), Zeit bis zur Progression (TTP) und CR am Ende der Behandlung (12 Zyklen), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (TTCR), nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Lugano-Kriterien, bewertet durch ein IRC bzw. durch den Prüfarzt • Ereignisfreies Überleben (EFS), definiert als die Dauer von der Randomisierung bis zum Datum eines der folgenden Ereignisse (je nachdem, welches zuerst eintritt): ○ Krankheitsprogression, bestimmt nach den Lugano-Kriterien, wie vom Prüfarzt bewertet ○ Einleitung einer neuen, nicht im Protokoll festgelegten Anti-Lymphom-Therapie aus beliebigen Gründen ○ Tod • Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT) • Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei den Patient-Reported Outcome Instruments (PRO; einschließlich Patient Global Impression of Severity [PGI-S], Patient Global Impression of Change [PGI-C] und EuroQol 5-Dimension-Fragebogen, 5-stufig [EQ-5D-5L]) <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Die Sicherheitsbewertungen umfassen die Überwachung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchungen, die Messung der Vitalparameter sowie klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) als Indikatoren für die Sicherheit und Verträglichkeit während der gesamten Studiendauer. Sicherheit und Verträglichkeit von Epcoritamab mit R², bestehend aus: • Häufigkeit und Schweregrad von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE), einschließlich UE von besonderem Interesse (UESI): CRS, Immune Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) und Clinical Tumor Lysis Syndrome (CTLS). • Häufigkeit und Schweregrad von Veränderungen der Laborwerte • Häufigkeit von Dosisunterbrechungen, Verzögerungen und Abbrüchen <u>Explorative pharmakokinetische Endpunkte</u> Blutproben zur Analyse der Epcoritamab-Pharmakokinetik und der Antikörper gegen das Medikament (anti-Drug-Antikörper; ADA) werden an den in der Aktivitätstabelle angegebenen Tagen und Zyklen bei den dort aufgeführten Terminen entnommen. Die Daten zur Epcoritamab-Konzentration werden im Rahmen eines Studienberichts

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammengefasst. Die Pharmakokinetik (PK)-Daten können mit Daten aus anderen Studien kombiniert werden, um eine Populations-PK durchzuführen und Populations-PK-Parameter zu schätzen, sowie anschließend PK/pharmakodynamische und/oder Expositions-Wirkungs-Analysen (Wirksamkeit und Sicherheit) durchzuführen, um PK/pharmakodynamische und/oder Expositions-Wirkungs-Beziehungen zu ermitteln. Diese Analyseergebnisse werden in separaten Berichten zusammengefasst. Die Ergebnisse zu Anti-Wirkstoff-Antikörpern werden als positiv oder negativ angegeben und nach Patient und Zeitpunkt zusammengefasst. Die ADA-Titer werden für die ADA-positiven Proben entsprechend zusammengefasst. Wenn neutralisierende Anti-Wirkstoff-Antikörper (nAbs) analysiert werden, werden die Daten zusammengefasst. <u>Explorative Biomarker-Forschung Endpunkte:</u> • Biomarker, die mit Wirksamkeit, Sicherheit und Wirkmechanismus in Verbindung stehen und möglicherweise Aufschluss über die geeignete Dosisfindung geben: pharmakodynamische Marker, einschließlich Immunphänotypisierung von Immunzell-Subpopulationen im Blut und im Tumor, Zytokinmessungen im Blut sowie molekulare Marker in peripheren Blut- und Tumorproben. • Biomarker, die möglicherweise das Ansprechen/die Resistenz vorhersagen: Proteinexpression, RNA- und DNA-Profilung im Tumorgewebe zu Studienbeginn und bei Fortschreiten der Erkrankung, zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA), T-Zell-Phänotypen sowie Repertoire- und andere Tests.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie ist konzipiert, um den Behandlungseffekt auf das BOR (CR oder PR) sowie auf das PFS zu evaluieren und ist für diesen dualen primären Endpunkt gepowert. Für die Analyse des primären Endpunkts BOR (CR oder PR) unter Verwendung der Gesamtansprechrate (ORR) wurde die Stichprobengröße von 232 Probanden in der ITT-Population (Arm A und Arm C) berechnet, unter der Annahme einer ORR von 93 % für Arm A versus 75 % für Arm C, um eine Power von 90 % bei einem einseitigem Signifikanzniveau von 0,005 zu erreichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Stichprobengröße für den PFS-Endpunkt wurde auf Basis folgender Überlegungen berechnet (falls BOR von CR oder PR statistisch nicht signifikant ist): Die Stichprobengröße für den Endpunkt PFS wurde auf Basis folgender Überlegungen berechnet (falls BOR nicht signifikant ist): • 1:1-Randomisierungsverhältnis zwischen den 2 Behandlungsgruppen • Ziel-HR von 0,6 zwischen Arm A und Arm C in der ITT-Population. Unter der Annahme, dass das mediane PFS für Arm C (R^2) 39 Monate beträgt, entspricht ein Ziel-HR von 0,6 einer Zunahme des medianen PFS für Arm A um 26 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe (d. h. 65 Monate vs. 39 Monate). • ca. 90 % Power • Einseitiges Signifikanzniveau von 0,02 • Annahme einer steigenden Einschlussrate während der ersten 20 Monate, um die maximale Einschlussrate (56 Probanden/Monat) zu erreichen • Jährliche Dropout-Rate von 2 % • Zwei Interimsanalysen zur Wirksamkeit werden durchgeführt unter Verwendung klassischer O'Brien-Fleming-Grenzen zum Datenschnitt, wenn der 232. Patient in die Studie randomisiert wurde (Arm A und Arm C) mit etwa 12 Monaten (48 Wochen) Follow-up nach Randomisierung und 75 % der geplanten PFS-Ereignisse. • Die Futility-Grenze wird mit $HR = 1,1$ und $HR = 0,9262$ unter Verwendung der Software East[®] Version 6.5 implementiert. Es ist zu beachten, dass die Futility-Grenze für das progressionsfreie Überleben (PFS) bei IA2 (d. h. $HR = 0,9262$) fest auf der ursprünglichen Futility-Grenze basiert, die durch eine Gamma-Funktion mit dem Parameter -10 vorgegeben ist. Wenn das beste Gesamtansprechen (BOR) von CR oder PR statistisch signifikant ist, wird das progressionsfreie Überleben (PFS) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet. Die Testung des Gesamtüberlebens (OS) ist mit einer Power von 80 % unter der Annahme eines Hazard-Ratios (HR) von 0,61 geplant. Die finale OS-Analyse erfolgt, sobald 146 Todesfälle in der ITT-Population beobachtet wurden (voraussichtlich nach etwa 7,8 Jahren). Die Futility-Grenzen bei den Zwischenanalysen OS IA1 und OS IA2 werden mit $HR = 1,05$ bzw. $HR = 0,9334$ umgesetzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Basierend auf diesen Annahmen werden insgesamt 181 PFS-Ereignisse in der ITT-Population benötigt. Die Studie plant, etwa 436 Patienten in der ITT-Population aus Arm A und Arm C einzuschließen. Etwa 500 Probanden sollten insgesamt in die Studie eingeschlossen werden, einschließlich zusätzlicher Probanden in Arm B.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Interimsanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wird eine Interimsanalyse der Sicherheitsdaten durchgeführt und vom Unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (IDMC) zu folgenden Zeitpunkten (oder auf Anfrage) geprüft: - Die erste Analyse zur Überprüfung der Sicherheitsdaten erfolgt etwa 28 Tage, nachdem 60 Patienten (etwa 20 Patienten pro Arm) randomisiert und dosiert wurden. - Die nachfolgenden Überprüfungen der Sicherheitsdaten erfolgen danach etwa alle 6 Monate bis 3 Monate nach Abschluss der Studienbehandlung durch den letzten Patienten, sofern vom IDMC nicht anders festgelegt. Die primäre BOR-Analyse (PA) erfolgt, wenn der 232. Patient in die Studie randomisiert wurde (Arm A und Arm C) und nach der Randomisierung eine Nachbeobachtungszeit von etwa 12 Monaten (48 Wochen) verstrichen ist. Die folgenden PFS-Interimsanalysen sowohl zur Wirksamkeit als auch zur Futility werden durchgeführt: - Wenn der 232. Patient in die Studie randomisiert wurde (Arm A und Arm C) mit einer Nachbeobachtungszeit von ca. 12 Monaten (48 Wochen) nach der Randomisierung (zeitgleich mit der BOR-PA), wird die PFS-IA 1 zur Wirksamkeit und Futility durchgeführt. - Wenn in der ITT-Population (Arm A und Arm C) etwa 136 PFS-Ereignisse (75 % Informationsanteil) beobachtet werden, wird die PFS-Interimsanalyse 2 zur Wirksamkeit und zur Futility durchgeführt. Die Einzelheiten der Abbruchgrenzen für Wirksamkeit und Futility werden im SAP festgelegt. Die abschließende PFS-Analyse wird durchgeführt, wenn in der ITT-Population (Arm A und Arm C) etwa 181 PFS-Ereignisse beobachtet werden. Es sind zwei Interimsanalysen zum Gesamtüberleben (OS) zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse 2 (PFS IA2) und/oder der finalen PFS-Analyse (PFS-FA) geplant: - Die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS IA1) wird zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse 2 (PFS IA2) durchgeführt (zu diesem Zeitpunkt sind voraussichtlich etwa 61 OS-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse in den Armen A und C aufgetreten [42 % IF]), sowohl zur Beurteilung der Wirksamkeit als auch zur Feststellung der Futility. - Die zweite OS-Interimsanalyse (OS IA2) wird zum Zeitpunkt der PFS-FA durchgeführt (bei etwa 85 OS-Ereignissen in Arm A und Arm C [58 % IF]), sowohl zur Beurteilung der Wirksamkeit als auch der Futility. Die OS-Schadensanalyse (Harm Analysis; HA) OS-HA1, OS-HA2 und OS-HA3 werden jeweils zum Zeitpunkt der PFS-IA1 (BOR-PA), der PFS-IA2 und der PFS-FA durchgeführt. Die endgültige OS-Analyse erfolgt, wenn etwa 146 OS-Ereignisse in Arm A und C beobachtet werden (prognostiziert auf etwa 7,8 Jahre ab Beginn der Rekrutierung) <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Für PFS: $HR \geq 1,1$ zu Interimsanalyse 1 $HR \geq 0,9262$ zu Interimsanalyse 2 Für OS: $HR \geq 1,05$ zu Interimsanalyse 1 $HR \geq 0,9334$ zu Interimsanalyse 2
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Allen Patienten wird beim Screening durch das interaktive Antwortsystem (IRT) eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen. Bei Patienten, die erneut am Screening teilnehmen, ist die vom IRT beim ersten Screening-Termin zugewiesene Screening-Nummer zu verwenden. Das IRT weist eine Randomisierungsnummer zu, die die Zuordnung des Patienten zu einer Behandlungsgruppe gemäß dem Randomisierungsplan verschlüsselt. Die teilnahmeberechtigten Patienten werden in der Protokollversion 1.0 im Verhältnis 1:1:1 auf drei Arme randomisiert und danach im Verhältnis 1:1 auf Arm A und Arm C: Arm A: Epcoritamab 48 mg in Kombination mit R² Arm B: Epcoritamab 24 mg in Kombination mit R² (Rekrutierung vorzeitig eingestellt) Arm C: R² allein
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach folgenden Kriterien: - Krankheitsstatus: - Patienten in der Zweitlinientherapie: Krankheitsprogression ≤ 2 Jahre ab dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Datum des Beginns der Erstlinientherapie (POD24) ○ Patienten in Zweitlinientherapie: Krankheitsprogression > 2 Jahre ab dem Datum des Beginns der Erstlinientherapie ○ Patienten ab Drittlinientherapie: < 6 Monate seit dem Ende der letzten Therapie bis zum Randomisierungsdatum ○ Patienten ab Drittlinientherapie: ≥ 6 Monate seit dem Ende der letzten Therapie bis zum Randomisierungsdatum • Region ○ Vereinigte Staaten (USA)/Westeuropa ○ Rest der Welt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Rekrutierungssystem, offene Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Rekrutierungssystem, offene Studie
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten/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) Die Patienten waren nicht verblindet b) Behandler waren nicht verblindet c) Die Tumorbewertung erfolgte durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Statistische Analyse der primären Endpunkte:</u> Der primäre Vergleich zwischen Arm A und Arm C hinsichtlich der BOR bei CR oder PR dient dazu, anhand der ORR bei den ersten 232 randomisierten Patienten aus der ITT-Population die folgende Hypothese zu überprüfen: $H_0: ORR_A \leq ORR_C; H_1: ORR_A > ORR_C$ wobei ORR_A die Gesamtansprechrate nach IRC für Arm A und ORR_C die Gesamtansprechrate nach IRC für Arm C ist. Die ORR-Differenz wird verwendet, um Epcoritamab in Kombination mit R^2 mit R^2 zu vergleichen, wobei der CMH-Test für die gemeinsame Risikodifferenz angewendet wird, die durch einen gewichteten Durchschnitt der Risikodifferenzen über alle Schichten unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Gewichte (MH) geschätzt wird, mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,005 und unter Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren. Die Schätzung der ORR für jeden Arm und das 95 %-Konfidenzintervall (Clopper-Pearson) werden berechnet. Die Raten-Differenz (RD) im BOR für Arm A gegenüber Arm C und das 95 %-Konfidenzintervall (berechnet aus der MH-Schätzung und ihrer Varianz) werden ebenfalls angegeben. Der primäre Vergleich zwischen Arm A und Arm C hinsichtlich des PFS dient dazu, die folgende Hypothese in der ITT-Population zu testen: $H_0: S(t)_{PFS,A} \leq S(t)_{PFS,C} \text{ for all time } t;$ $H_1: S(t)_{PFS,A} > S(t)_{PFS,C} \text{ for some } t,$ wobei $S(t)_{PFS,A}$ die Überlebensfunktion für das PFS nach IRC zum Zeitpunkt t für Arm A und $S(t)_{PFS,C}$ die Überlebensfunktion für das PFS pro IRC zum Zeitpunkt t für Arm C ist. Zur Schätzung der Verteilung und des Medians des PFS wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Der primäre Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels des Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den in Abschnitt 2.3 genannten Stratifizierungsfaktoren. Die Schätzung des HR (Epcoritamab in Kombination mit R^2 versus R^2) und das entsprechende 95 %-KI werden unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe die einzige erklärende Kovariate ist. Es werden statistische Vergleiche zwischen Arm A und Arm C durchgeführt. <u>Analyse sekundärer Endpunkte:</u> Die CR-Rate (CRR) wird anhand deskriptiver Statistiken für kategoriale Daten nach Behandlungsarm zusammengefasst. Der Vergleich zwischen Arm A und Arm C wird in der ITT-Population unter Verwendung eines nach den Stratifizierungsfaktoren stratifizierten CMH-Tests durchgeführt. Die Schätzung der Raten-Differenz (RD) für

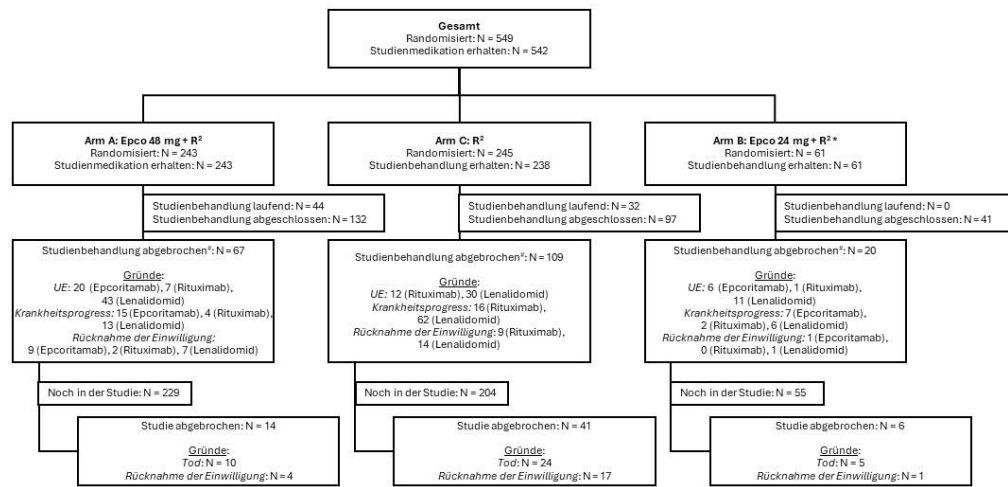
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arm A gegenüber Arm C wird unter Verwendung eines stratifizierten CMH-Tests berechnet, ähnlich wie bei der BOR-Analyse (berechnet aus der MH-Schätzung und ihrer Varianz). Das 95 %-Konfidenzintervall für die Rate wird für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson) angegeben. Die MRD-Negativität wird in ähnlicher Weise wie die CRR analysiert. Die MRD-Negativitätsrate bei C3D1 wird anhand deskriptiver Statistiken für kategoriale Daten nach Behandlungsarm bei allen ITT-Patienten und bei ITT-Patienten, die nach den Lugano-Kriterien durch das IRC eine CR erreichen, zusammengefasst. Die OS-Analyse zum Vergleich von Arm A und Arm C wird in der ITT-Population unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Der Vergleich zwischen Arm B und Arm C erfolgt deskriptiv. Zur Schätzung der OS-Verteilung für jeden Behandlungsarm wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Schätzungen der HR (Arm A vs. Arm C) und das entsprechende 95 %-KI werden unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Wirksamkeitsanalysen für Subgruppen:</u> Um den Einfluss der demografischen Ausgangsmerkmale und der Krankheitsmerkmale auf die Wirksamkeit zu bewerten, wird eine Subgruppenanalyse für die primären Endpunkte BOR und PFS durchgeführt. Für diese Analysen werden unter anderem die folgenden Subgruppen herangezogen: • Altersgruppen (< 65, ≥ 65 < 75, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Sonstige) • Ethnische Zugehörigkeit (Hispanisch oder Latino, Nicht-Hispanisch oder Nicht-Latino) • Region (USA/Westeuropa und Rest der Welt) • Nordamerika (USA/Kanada/Puerto Rico) (Ja/Nein) • Nordamerika/Westeuropa (Ja/Nein) • Ann-Arbor-Stadium (II, III+IV) • FLIPI-1-Score bei Diagnose (0–1, 2, 3–5) • FLIPI-1-Score zu Studienbeginn (0, 1–2, 3–5) • FLIPI-2-Score bei Diagnose (0, 1–2, 3–5) • FLIPI-2-Score zu Studienbeginn (0, 1–2, 3–5) • ECOG-Leistungsstatus zu Studienbeginn (≤ 1, > 1) • Anzahl früherer Lymphom-Therapien (1, 2, ≥ 3) • B-Symptome zu Studienbeginn/beim Screening (Ja, Nein) • Vorherige CAR-T-Therapie (Ja, Nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Allogen Stem Cell Therapy (ASCT) (Ja, Nein) • Positive Knochenmarkbeteiligung (Ja, Nein) • Vorhandensein eines Lymphknotens ≥ 7 cm zu Studienbeginn/beim Screening (Ja, Nein) • Zeit seit der letzten anti-CD20-Therapie (< 6 Monate, ≥ 6 Monate) • Krankheitsprogression ≤ 2 Jahre ab Beginn der Erstlinientherapie (POD24) vs. Krankheitsprogression > 2 Jahre ab Beginn der Erstlinientherapie • Vorherige Erstlinien-Chemotherapie mit Rituximab versus vorherige Erstlinien-Chemotherapie mit Obinutuzumab (Ja, Nein) • Vorherige Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid (Ja, Nein) • Refraktär gegenüber Erstlinien-Schema (Ja, Nein) • Refraktär gegenüber vorheriger Therapie (Ja, Nein) • Doppelt refraktär (Ja, Nein) • Vorherige Bendamustin-haltige Therapie (< 9 vs. ≥ 9 Monate, < 12 vs. ≥ 12 Monate vor Beginn der Epcoritamab-Behandlung) • Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADA) und neutralisierende Antikörper (Ja, Nein) • Nur USA (Ja, Nein) <u>Sicherheitsanalysen für Subgruppen:</u> Die Analysen zur Sicherheit werden für die selbigen Subgruppen wie für die Wirksamkeitsanalyse durchgeführt mit folgenden Abweichungen: • Für die Subgruppe nach Anzahl früherer Lymphom-Therapien werden die Analysen für die Ausprägungen 1 frühere Lymphom-Therapie vs. ≥ 2 Lymphom-Therapien durchgeführt. Für die folgenden Subgruppen waren keine Analysen zur Sicherheit präspezifiziert: • Vorherige Erstlinien-Chemotherapie mit Rituximab versus vorherige Erstlinien-Chemotherapie mit Obinutuzumab • Vorherige Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid (Ja, Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 19
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) 549 Patienten wurden randomisiert, davon 243 in Arm A, 245 in Arm C und 61 in Arm B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 542 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation, davon 243 in Arm A, 238 in Arm C und 61 in Arm B. c) Die Analyse des primären Zielkriteriums wurde anhand der ITT-Population, d. h. aller randomisierten Patienten durchgeführt. Daher entspricht die Anzahl der Patienten Punkt a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Arm A:</u> Alle der 243 zu Arm A randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Von diesen Patienten brachen 67 die Behandlung ab, davon brachen 20 Epcoritamab, 7 Rituximab und 43 Patienten Lenalidomid aufgrund von UE ab. 15 Patienten brachen Epcoritamab, 4 Rituximab und 13 Patienten Lenalidomid aufgrund von Krankheitsprogress ab, außerdem nahmen 9 (Epcoritamab) bzw. 2 (Rituximab) bzw. 7 Patienten (Lenalidomid) ihre Einwilligung zurück. <u>Arm C:</u> Von den 245 zu Arm C randomisierten Patienten erhielten 238 mindestens eine Dosis der Studienmedikation. 7 Patienten erhielten keine Studienmedikation. Von den 238 Patienten brachen 109 die Behandlung ab, davon brachen 12 Rituximab und 30 Patienten Lenalidomid aufgrund von UE ab. 16 Patienten brachen Rituximab und 62 Patienten Lenalidomid aufgrund von Krankheitsprogress ab, außerdem nahmen 9 (Rituximab) bzw. 14 Patienten (Lenalidomid) ihre Einwilligung zurück. <u>Arm B:</u> Alle der 61 zu Arm B randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Von diesen Patienten brachen 20 die Behandlung ab, davon brachen 6 Epcoritamab, 1 Rituximab und 11 Patienten Lenalidomid aufgrund von UE ab. 7 Patienten brachen Epcoritamab, 2 Rituximab und 6 Patienten Lenalidomid aufgrund von Krankheitsprogress ab, außerdem nahmen je ein Patient bzgl. Epcoritamab bzw. Lenalidomid ihre Einwilligung zurück. Die Rekrutierung für Arm B wurde mit Protokollversion 2.0 eingestellt; die Patientinnen und Patienten in Arm B hatten die Möglichkeit, nach Ermessen des Prüfarztes zu Epcoritamab 48 mg + R² (Arm A) zu wechseln.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	Einschluss des ersten Patienten: 20. September 2022

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Patienten/Patienten und der Nachbeobachtung	Ende der Studie (geplant): Dezember 2029
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende erfolgt, sobald 181 Ereignisse für das PFS in Arm A und C beobachtet wurden.
a: nach CONSORT 2010. ADA: Anti-Wirkstoff-Antikörper; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CR: Komplettes Ansprechen; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRR: CR-Rate; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; CT: Computerchromatografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA: Desoxyribonucleinsäure; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5-Level; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; HA: Harm Analysis; HR: Hazard-Ratio; IA: Interimsanalyse; IDMC: Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; IRT: Interaktives Antwortsystem; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; MH: Mantel-Haenszel; mITT: Modified Intention-to-Treat; MRD: Minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PA: Primäranalyse; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; POD24: Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Erstlinientherapie; PR: Partielles Ansprechen; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SAP: Statistischer Analyseplan; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; TB: Tuberkulose; TTCR: Zeit bis zum vollständigen Ansprechen; TTNLT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalwertes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentralnervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



* Die Rekrutierung für Arm B wurde mit Protokollversion 2.0 eingestellt; die Patientinnen und Patienten in Arm B hatten die Möglichkeit, nach Ermessen des Prüfarztes zu Epcoritamab 48 mg + R² zu wechseln.

Abbruch der Studienbehandlung bedeutet: 1) Abbruch aller Prüfmedikamente oder 2) Abbruch mindestens eines Prüfmedikaments, während die übrigen vollständig verabreicht wurden

Abbildung 19: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie EPCORE FL-1
Epcoritamab; R²: Lenalidomid + Rituximab; 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 gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EPCORE FL-1

Studie: **EPCORE FL-1**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protocol for Study M20-638 - 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)	A
M20-638 Clinical Study Report – 2nd Interim	B
Statistical Analysis Plan for Study M20-638, Version 3.0	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 5.7 Randomization/Drug Assignment

B: Abschnitt 7.0 Introduction

C: Abschnitt 2.0 Study Design and Objectives

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels interactive response technology (IRT).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Randomisierung erfolgte mittels interactive response technology (IRT).**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Bei der Studie EPCORE FL-1 handelt es sich um eine offene Studie.A: Abschnitt 4.1. Overall Study Design and PlanB: Abschnitt 9.1. Study Design and Subject Population**behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Bei der Studie EPCORE FL-1 handelt es sich um eine offene Studie.A: Abschnitt 4.1. Overall Study Design and PlanB: Abschnitt 9.1. Study Design and Subject Population4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene untersucht (A, B, C).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren hinsichtlich der Studientherapie verblindet. Allerdings wird die Erhebung mehrerer Endpunkte nicht von dem offenen Studiendesign beeinträchtigt: Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt PFS wurde jedoch neben der Auswertung durch die Prüferärzte auch von einem IRC evaluiert. Somit ist beim PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt Tumoransprechen wurde jedoch durch ein IRC evaluiert. Somit ist beim Tumoransprechen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Entscheidung für Anti-Lymphom-Therapie erfolgt jedoch auf Grundlage einer radiologischen Bewertung und nach Maßgabe des Arztes, somit ist bei der Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für diesen Endpunkt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für diese Endpunkte ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für diesen Endpunkt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie EPCORE FL-1 um eine randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Bei der Sicherheit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel, wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen 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, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Siehe separates Dokument.