

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mosunetuzumab (Lunsumio®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Mosunetuzumab als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben

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	14
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	20
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	21
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	24
4.2.5.3 Meta-Analysen	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	46
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	51
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	53
4.3.2 Weitere Unterlagen	53

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	53
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	53
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	53
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	54
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	60
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	62
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	63
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	72
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	77
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen	80
4.3.2.3.3.4	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen	86
4.3.2.3.3.5	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – Weitere Untersuchungen	89
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS – Weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.8	Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	110
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	111
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	111

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	111
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	116
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	116
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	116
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	117
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	117
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	117
4.6	Referenzliste.....	118
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		124
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		126
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		127
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		128
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		129
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		155
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen		175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-14: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	52
Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	52
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	54
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	57

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation (Effektivitätspopulation, Datenschnitt: 03. Januar 2022) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-33: Datenschnitte in GO29781 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	78
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Endpunkte des Tumoransprechens (Bewertung durch IRF, Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRF) (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	84
Tabelle 4-47: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-49: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik; 15-Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-51: Operationalisierung für den Endpunkt EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-53: Rücklaufquote für EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS Gesundheitszustand; 15-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-55: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 15-Punkte Abnahme im Vergleich zur Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94

Tabelle 4-59: Operationalisierung von FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 9-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population,) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Endpunkte der Generellen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte der Spezifischen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-68: Übersicht der Ergebnisse aus GO29781 (Datenschnitt 03. Januar 2022).....	112
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	116
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für GO29781.....	130
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für GO29781	156

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRF) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (DOR) (Bewertung durch IRF) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4-6: Patientenfluss GO29781 (Datenschnitt 15. März 2021).....	154

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	A priori definiertes UE von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
AM-Nutzen-V	Arzneimittelnutzenverordnung
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BMI	Body mass index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
Bzw.	Beziehungsweise
CCOD	Klinischer Stichtag (Clinical cut-off date)
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständige Remission/Komplettremission (Complete remission)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DI-CCNAE	Die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende unerwünschte Nebenwirkung bezüglich Kognition und Bewusstsein (Driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event)
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose limiting toxicity)
DOCR	Dauer des vollständigen Ansprechens (Duration of complete response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
EG	Europäische Gemeinschaft
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimension-Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FDA	U.S. Food and Drug Agency
FDG-PEG	Positronen-Emissions-Topografie mit Fluorodeoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
i. d. R.	In der Regel
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
INV	Prüfarzt (Investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review facility)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MTD	Maximal tolerierte Dosis (Maximum tolerated dose)
N	Anzahl der Patient:innen in der Studie

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NCI	National Cancer Institute
n.e.	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
p.o.	Per oral
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
PRO	Patient:innenberichteter Outcome (Patient reported outcome)
PT	Preferred term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose)
r/r	Rezidivierend/refraktär
RQ	Rücklaufquote
s.c.	Subkutan
SD	Stabiles Krankheitsbild (Stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System organ class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogaoskala (Visual analog scale)
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	Zum Beispiel

Abkürzung	Bedeutung
µL	Mikroliter

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 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Mosunetuzumab (Lunsumio®) als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Mosunetuzumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mosunetuzumab zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit r/r FL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit, erhoben in der Studie GO29781.

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie GO29781 diskutiert. Die Phase I/II-Studie ist eine Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie und untersucht in der nutzenbewertungsrelevanten Kohorte der pivotalen GO29781-Studie, die mit der empfohlenen Phase II-Dosis (RP2D, Recommended phase-2-dose) behandelt wurden, den Wirkstoff Mosunetuzumab als Monotherapie bei Patient:innen mit r/r FL.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Aufgrund der Einstufung von Mosunetuzumab als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung müssen die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung begründenden Studie erfolgen. Daher wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

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

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Basis der Studienberichte und den Vorgaben der Verfahrensordnung bewertet. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nach den Vorgaben in Anhang 4-F sind aufgrund des einarmigen Studiendesigns nur bedingt anwendbar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit den Endpunkten Gesamtüberleben (OS, Overall survival), Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates [ORR, Objective response rate]) und Dauer des Ansprechens [DOR, Duration of response]), Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival), Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ-C30], des European Quality of Life 5 Dimension-Visuelle

Analogskala [EQ-5D VAS], des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma [FACT-Lym]), sowie die Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die pivotale Phase I/II-Studie GO29781 herangezogen, in der Patient:innen mit r/r FL mit einer Mosunetuzumab-Monotherapie in der zulassungskonformen Dosis behandelt wurden.

GO29781 ist eine multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Mosunetuzumab bei erwachsenen Patient:innen mit r/r Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder Chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), deren Pathogenese in Zusammenhang mit einer Unterscheidungsgruppen Antigen 20 (CD20, Cluster of differentiation)-Überexpression steht. Die Studie besteht aus einer Dosisescalationsphase und einer Dosisexpansionsphase. Die Beschreibungen in diesem Dossier beschränken sich auf Daten von Patient:innen mit FL, die in der Dosisexpansionsphase mit der zulassungskonformen RP2D behandelt wurden. Im Folgenden wird dieses pivotale Kollektiv als GO29781-RP2D-Kohorte bezeichnet.

In der nutzenbewertungsrelevanten GO29781-RP2D-Kohorte wurden insgesamt 90 Patient:innen mit einem r/r FL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, mit einer Mosunetuzumab-Monotherapie behandelt. Im Median haben die Patient:innen bereits drei Vortherapien erhalten. Zudem war ein relevanter Anteil an Hochrisikopatient:innen eingeschlossen (Patient:innen mit Rezidiv < 24 Monate unter Erstlinientherapie: 52,2 %; doppelt-refraktäre Patient:innen: 44,4 %). Diese Hochrisikopatient:innen zeigen eine verschlechterte Prognose hinsichtlich OS und PFS sowie ein schlechteres Ansprechen auf Folgetherapien (2–9). Die Patient:innen der GO29781-RP2D-Kohorte entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Alter und Geschlecht als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) dem deutschen Versorgungskontext.

Mosunetuzumab stellt als neuer, volllängen humanisierter bispezifischer Antikörper eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Therapieoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patient:innen im Anwendungsgebiet grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Durch die Zulassung von Mosunetuzumab steht Patient:innen mit r/r FL erstmals der neue Wirkmechanismus der simultanen Bindung an CD20 und CD3 zur Verfügung. Durch Mosunetuzumab werden endogene T-Zellen rekrutiert und aktiviert, um dann maligne B-Zellen zu eliminieren.

Über 80 % der stark vorbehandelten Patient:innen sprachen im Median 22,8 Monate auf die Behandlung mit Mosunetuzumab an. Bei 60,0 % der Patient:innen wurde ein kompletter Rückgang der Erkrankung beobachtet. Diese vollständige Remission (CR, Complete remission) hielt mindestens 18,7 Monate an (mediane Dauer des vollständigen Ansprechens [DOCR, Duration of complete response] noch nicht erreicht). Nach 12 Monaten befanden sich noch 73,7 % und nach 24 Monaten noch 62,4 % der Patient:innen in CR. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidives ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an refraktären Patient:innen beachtenswert. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei der Hälfte der Patient:innen für 17,9 Monate verzögert. Neben der hohen Ansprechrate und der Verzögerung des Progresses konnte zudem ein positiver Trend für das OS beobachtet werden, nach 12 Monaten lag die Überlebensrate bei 93,0 % (10).

Mosunetuzumab geht bei guter Wirksamkeit einher mit einer gleichbleibenden Gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf hohem Niveau, die nicht durch aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) beeinträchtigt wird. Die chemotherapiefreie Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Von den Patient:innen, die eine Neutropenie erfuhren, entwickelte kein:e Patient:in eine febrile Neutropenie. Der überwiegende Anteil der Neutropenien war nicht assoziiert mit schwerwiegenden Infektionen (10). Zytokin-Freisetzungssyndrome (CRS, Cytokine release syndrome) wurden als bekannte Klasseneffekte von T-Zell-vermittelten Therapien in überwiegend milden und moderaten Verläufen beobachtet und waren alle reversibel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit Mosunetuzumab erreicht ein Großteil der schwer vorbehandelte Patient:innen der pivotalen GO29781-RP2D-Kohorte eine tiefe und langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall. Mosunetuzumab birgt damit das Potential, eine Therapierefraktärität bei schwerst vorerkrankten Patient:innen zu durchbrechen und bedeutet für die Patient:innen einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Mosunetuzumab als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da die bekannten belastenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie hier nicht auftreten.

Basierend auf den positiven Effekten in der Mortalität und Morbidität ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil und der gleichbleibenden Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Mosunetuzumab (Lunsumio®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1), dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht übersteigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Gemäß Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 §12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) (11) ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Mosunetuzumab zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit r/r FL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben? Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie GO29781 diskutiert und wie folgt konkretisiert:

Patientenpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit r/r FL, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Mosunetuzumab (Lunsumio®) als Monotherapie. Mosunetuzumab ist ein volllängen humanisierter anti-CD20/CD3 T-Zell-abhängiger bispezifischer Antikörper des Immunglobulin (Ig) G1-Isotyps.

Die Patient:innen erhalten an Tag 1 im ersten Zyklus 1 mg, an Tag 8 2 mg und an Tag 15 60 mg Mosunetuzumab. Am ersten Tag im zweiten Zyklus entspricht die verabreichte Menge mit 60 mg der vorherigen Dosis. Ab Zyklus 3 werden jeweils an Tag 1 30 mg verabreicht. Das Arzneimittel wird hierbei intravenös über einen Zeitraum von 8-17 Zyklen gegeben, je nachdem ob ein CR, eine Krankheitsprogression (PD; Progressive disease) oder eine inakzeptable Toxizität nach 8 verabreichten Zyklen zu verzeichnen sind oder nicht.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung werden folgende patientenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen (Vollständiges Ansprechen, Objektive Ansprechrates [Partielles oder Vollständiges Ansprechen], Dauer des Vollständigen Ansprechens, Dauer des Ansprechens)
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-Lym Subskala (FACT-LymS)

Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Aufgrund der Einstufung von Mosunetuzumab als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung müssen die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung begründenden Studie erfolgen. Daher wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

¹ 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

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargestellten Fragestellungen und Kriterien bilden, sofern zutreffend, die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte unter Berücksichtigung der Statements nach CONSORT. Es wurden für alle eingeschlossenen Studien Informationen zu den CONSORT-Items 2b-14 aus den Studienprotokollen beziehungsweise (bzw.) den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

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

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

³ 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.

⁴ 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.

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in GO29781 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika

- Alter bei Screening
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnie
- Körpergröße
- Body mass index (BMI) zur Baseline
- ECOG-PS zur Baseline

2. Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit von initialer Diagnosestellung bis zur ersten Studienbehandlung
- Tumorstadium bei Screening (Ann-Arbor)
- Großvolumiger Tumor (> 6 cm)

- Summe Tumordurchmesser (Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser) nach Prüfer:in bei initialer Behandlung bei Baseline
- Therapierefraktarität
- Frührezidiv (Rezidiv \leq 24 Monate während Erstlinientherapie)
- Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)
- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Zeit seit letzter Therapie

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen Verfo des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der Verfo des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (11).

Die Darstellung der Ergebnisse im vorliegenden Dossier basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
 - o OS
- Morbidität
 - o PFS
 - o Tumoransprechen (CR, ORR, DOCR und DOR)
 - o Patient:innenberichtete Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
 - o Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
 - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS
- Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod jedweder Ursache und misst damit, wie lange Patient:innen ab dem Beginn der Behandlung überleben. Gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gilt als patientenrelevant, wie sich Patient:innen fühlen, ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen können und ob sie überleben (12). Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter, patientenrelevanter Endpunkt. Da das fortgeschrittene FL als nicht heilbare Erkrankung gilt, ist die Patientenrelevanz des Endpunktes OS grundlegend gegeben.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mosunetuzumab in der Kategorie Morbidität werden die Ergebnisse der Endpunkte PFS, Tumoransprechen, Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 sowie des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS herangezogen.

Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium

Im Vordergrund der Therapie mit Mosunetuzumab ist aufgrund der nicht kurativ intendierten Therapieoptionen das möglichst lange Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustandes durch Aufhalten bzw. Hinauszögern der PD. In der Versorgungsrealität wurde eine kontinuierliche Abnahme des PFS von Therapielinie zu Therapielinie beobachtet (4). Daher ist das PFS unmittelbar patientenrelevant. Ein therapeutisches Ziel für die in der Regel (i. d. R.) stark vorbehandelten Patient:innen mit r/r FL ist außerdem die Verlängerung der therapiefreien Zeit. Eine Verlängerung des PFS bedeutet neben dem Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik auch ein Hinauszögern des Bedarfs von Folgetherapien und somit potentiell auch eine Verlängerung der therapiefreien Zeit. Aus diesem Grund bewertet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (13). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (14).

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird im vorliegenden Dossier als bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) mit den Endpunkten ORR und DOR gemessen.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Unter der ORR versteht man den Anteil der Patient:innen mit einer bestimmten Reduktion der Tumorgröße (15). Nach der Definition der U.S. Food and Drug Administration (FDA) ist die ORR die Summe aus partiellem Tumoransprechen (PR, Partial response) und CR (16). Demnach ist die ORR ein direktes Maß für den therapeutischen Effekt eines Wirkstoffes in Form der Antitumoraktivität und damit unmittelbar patientenrelevant (16). Eine unzureichende Kontrolle der Erkrankung kann sich in Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß äußern, was für die betroffenen Patient:innen häufig eine hohe Belastung darstellt und sie in ihrer Lebensqualität einschränkt (17). Eine Stabilisierung bzw. Verringerung der durch die Krebserkrankung bedingten Symptome hingegen wird von Patient:innen als positiv empfunden (18).

Dauer des Ansprechens (DOR)

Je länger die Wirksamkeit der Therapie auf die Erkrankung anhält, umso länger lässt sich auch eine Beeinträchtigung durch die erkrankungsbedingten Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern (17). Hierbei stehen neben den körperlichen Auswirkungen auch die positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität im Fokus, wobei auch die psychische Gesundheit von großer Bedeutung ist. So konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei an FL erkrankten Patient:innen mit Krankheitsrückfall am vulnerabelsten ist, weshalb eine möglichst lange Remission angestrebt werden soll (17). Zudem ist ein lang andauerndes Ansprechen ähnlich wie das PFS verbunden mit einer Verlängerung der therapiefreien Zeit. Auch die FDA hat die DOR in einarmigen Studien als grundlegenden Beweis zur beschleunigten Zulassung bereits anerkannt, wenn Tumorregressionen auf das angeführte Medikament zurück geführt werden konnten (16).

Als Parameter für die Morbidität der:s Patient:in ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Therapieeffekt (19). Die Beurteilung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfo als patientenrelevant (11, 12). Der zur Bewertung der Symptomatik verwendete EORTC QLQ-C30 ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert worden (20–23). Die Domänen des Messinstruments mit Bezug auf die Symptomatik umfassen Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Obstipation. Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (23, 24).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der EQ-5D misst den Gesundheitszustand der Patient:innen in fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstfürsorge, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/ Beschwerden, und Angst/ Depression (25). Er beinhaltet neben den genannten Dimensionen eine visuelle Analogskala (VAS) mit einer impliziten Skala von 0-100 zur Einordnung des Gesundheitszustandes (26). Ein Vorteil dieses Fragebogens liegt in der Einfachheit (26). Der Fragebogen findet bereits in anderen Studien zur Erhebung der Lebensqualität bei Patient:innen mit NHL Verwendung (27, 28). Veränderungen des Gesundheitszustands um 10 Punkte sind als klinisch relevant zu bewerten (29).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung von Patient:innen kann mittels Fragebögen gemessen werden. Hierbei unterscheidet sich die Belastbarkeit der Betroffenen während der Krankheit und der durchgeführten Interventionen. Die Daten sollten mit einem validierten Instrument erhoben werden. Die gewonnenen Daten liefern Erkenntnisse über die Patient:innenerfahrungen in Zusammenhang mit dem Arzneimittel (30). Mittels der erhobenen Daten können die Bedürfnisse der Patient:innen angemessen und umfassend berücksichtigt werden. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit von unmittelbarer Relevanz (18).

EORTC QLQ-C30

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein krebsspezifisches Instrument zur Erhebung tumorspezifischer Symptome sowie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen. Die Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich auf die Domänen körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktion (22). Der Fragebogen ist validiert und findet bereits in anderen onkologischen Nutzenbewertungen Verwendung (21–23, 31). Veränderungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (24, 29).

FACT-LymS

Zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von an NHL erkrankten Patient:innen eignet sich der FACT-Lym (32). Dieser Fragebogen umfasst vier Dimensionen des Wohlbefindens, das körperliche, soziale/ familiäre, emotionale und funktionale Wohlbefinden sowie die hier verwendete FACT-LymS, die zusätzlich Lymphom-spezifische Aspekte misst (22). Dabei werden unter anderem B-Symptome, Schlafstörungen, Schmerz, Sorgen und Unsicherheiten in Bezug auf die Zukunft erfragt (32). Die Reliabilität und Validität des Befragungswerkzeugs wurde in Krebsstudien bereits ausführlich dargelegt (22, 32, 33). Eine Veränderung im FACT-LymS um mindestens 3 Punkte gilt als klinisch relevant (34, 35).

Verträglichkeit

UE sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die Patient:innen belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer

differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind für die Nutzenbewertung in erster Linie Aspekte zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die von Patienten:innen nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit beispielsweise nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 24.0) kodiert (36). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0 (37), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollen Ereignisse, die eindeutig der PD zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.

Generelle Verträglichkeit

Die Generelle Verträglichkeit wird mit folgenden Endpunkten dargestellt:

- Patient:innen mit (jeglichem) UE
- Patient:innen mit UE Grad ≥ 3
 - Patient:innen mit UE Grad 3
 - Patient:innen mit UE Grad 4
 - Patient:innen mit UE Grad 5
- Patient:innen mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE

Die Auswertungen der Verträglichkeit nach System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) nach MedDRA finden sich in Anhang 4-G.

Spezifische Verträglichkeit

A priori definierte UE von speziellem Interesse (AESI, Adverse events of special interest) werden basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um eine enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Bewertung des Sicherheitsprofils der Substanz essenziell ist.

Folgende AESI wurden definiert und werden hier dargestellt:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom

- Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse (DI-CCNAE, Driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event)
- Hämatologische Ereignisse
- Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
- Tumorlyse-Syndrom
- Tumor-Flare-Reaktion
- Hepatische Ereignisse, einschließlich Arzneimittel-induzierter Leberschädigung (DILI, Drug-induced liver injury)
- Infektionen
- Pneumonie/ Interstitielle Lungenerkrankung

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird unter anderem im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (11, 12).

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Verträglichkeitspopulation: Die Analysepopulation für die Endpunkte der Verträglichkeit umfasst alle 90 Patient:innen mit FL aus der Kohorte mit der RP2D, die zum Zeitpunkt des klinischen Stichtages (CCOD, Clinical cut-off date) mindestens eine Dosis Mosunetuzumab erhalten hatten.

Effektivitätspopulation: Die Analysepopulation für die Wirksamkeitseindpunkte umfasst alle 90 Patient:innen mit FL aus der GO29781-RP2D-Kohorte.

Patient:innenberichteter Outcome (PRO, Patient reported Outcome)-Population: Die Analysepopulation zur Bewertung der Symptomatik und Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30, des EQ-5D VAS und des FACT-LymS umfasst die Patient:innen der Effektivitätspopulation, die die jeweiligen Fragebögen mindestens zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt ausgefüllt haben.

Statistische Analysen/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse aus GO29781 werden generell durch geeignete Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden weder Behandlungsarm noch Stratifizierungsfaktoren in das statistische Modell der Punktschätzer einbezogen. Diese entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von an FL erkrankten Patient:innen mit mindestens zwei vorherigen Therapielinien.

Time-to-Event-Analysen

Für die Time to event (TTE) Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patient:innen unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) erstellt. Zudem wird das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley aus dem Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Die binären Endpunkte werden als Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ereignis und dazugehörigem 95 %-KI nach Wilson dargestellt.

Analyse patient:innenberichteter Endpunkte

Die Anzahl klinisch bedeutsamer Verschlechterungen des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D VAS sowie des FACT-LymS werden mittels TTE-Analysen dargestellt. Klinisch bedeutsame Veränderungen der genannten Subskalen wurden auf Basis von 15 % der Skalenspannweite berechnet.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil der Patient:innen mit Ereignis und dazugehörigem 95 %-KI nach Wilson dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Nicht zutreffend.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

Um den Einfluss des Bewertungsgremiums auf den Behandlungseffekt anhand des BOR zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der das Ansprechen durch die Prüfer:innen bewertet wurde. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 beschrieben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

⁸ 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.

⁹ 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.

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

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

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay 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.

¹⁴ 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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GO42909	ja	ja	laufend	voraussichtliches Studienende: 1. Mai 2029	Arm A: Mosunetuzumab + Lenalidomid Arm B: Rituximab + Lenalidomid

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen bilden den Stand vom 22.04.2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GO42909	Für diese Studie liegen aktuell noch keine Daten vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

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

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

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

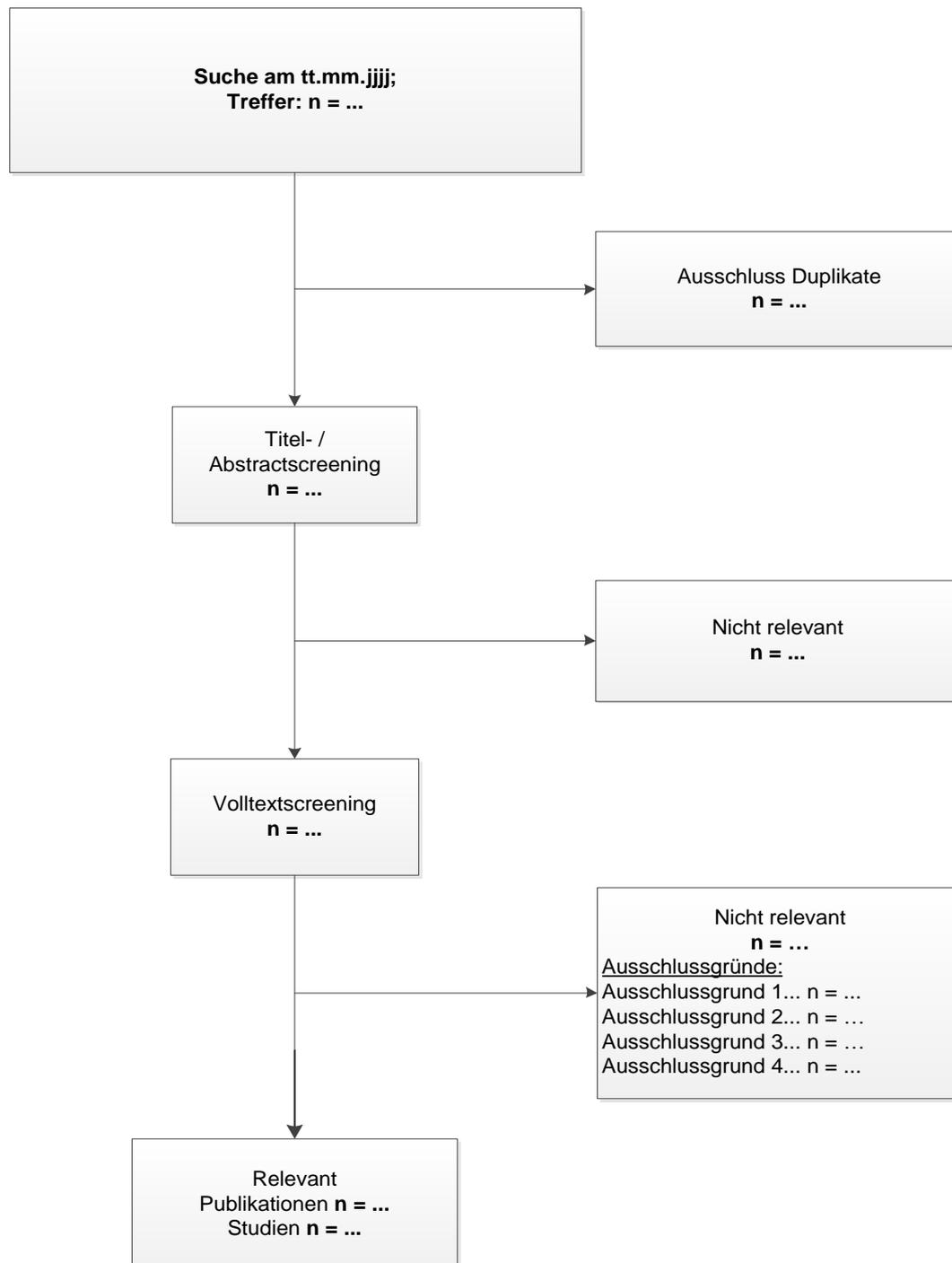


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-25) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-3: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

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

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-25) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-5: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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 4-14: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 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 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-17: 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>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GO29781	ja	ja	laufend	CCOD: 15.03.2021	Mosunetuzumab
CCOD: Clinical cut-off date					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen bilden den Stand vom 22.04.2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-25 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-25) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurde keine systematische Registerrecherche durchgeführt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-25) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Es wurde keine Recherche auf den Seiten des G-BA durchgeführt.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen 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])
GO29781	ja	ja	nein	ja (10)	ja (38)	ja (39, 40)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GO29781	Offene, multizentrische, internationale einarmige Phase I/II- Studie	Erwachsene Patient:innen mit r/r NHL- oder CLL- Krankheitsbild, deren Pathogenese mit CD20 assoziiert ist	Kontinuierliche Behandlung mit Mosunetuzumab als Monotherapie; in wiederholten 21- tägigen Behandlungszyklen Dosierung im ersten Zyklus: d1: 1 mg; d8: 2 mg; d15: 60 mg; im zweiten Zyklus: d1: 60 mg; Alle darauffolgenden Zyklen: d1: 30 mg	Studienstart: 15. September 2015 Datenschnitte: •15. März 2021 (CSR) •27. August 2021 (EMA 1) •03. Januar 2022 (EMA 2) Letzte:r Patient:in, letzte Visite (geplant): Dezember 2021 Studienende (geplant): Februar 2024	38 Studienzentren in 7 Ländern: USA (13), Australien (9), Kanada (3), Südkorea (3), Spanien (4), Deutschland (4), UK (2)	<u>Primärer Endpunkt:</u> •CR nach IRF <u>Sekundäre Endpunkte</u> •CR nach Prüfarzt:in •Objektives Ansprechen (PR oder CR) nach IRF und Prüfarzt:in •DOCR •DOR •PFS •OS •Änderungen der patient:innenberichteten Ergebnisse beurteilt mittels EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, FACT- LymS •Verträglichkeit
Detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika in Anhang 4-E CD: Unterscheidungsgruppen Antigen, CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Studienbericht; d: Tag; EMA: European Medicines Agency; EMA 1 bzw. EMA 2: Erster bzw. zweiter EMA-Datenschnitt.; mg: Milligramm; dl: Deziliter, DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC						

QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension-Visual analogue scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma Subskala; IRF: Independent review facility; PR: Partielles Ansprechen; mg: Milligramm, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisiert kontrollierte Studien (Randomized controlled trials), r/r: refraktär/rezidivierend; UK: Vereinigtes Königreich;

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mosunetuzumab i.v.	Vorbehandlung/Begleitbehandlung
GO29781	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg <u>Folgezyklen:</u> Tag 1: 30 mg Ein Behandlungszyklus entspricht 21 Tagen.	<u>Prämedikation zur Antikörpertherapie:</u> <i>Antipyretikum:</i> 500-1000 mg Acetaminophen/Paracetamol etwa 30 Minuten vor der Mosunetuzumab-Infusion <i>Antihistaminikum:</i> Diphenhydramin –HCl 50-100 mg oder äquivalentes Antihistaminikum (p.o. oder i.v.) etwa 30 Minuten vor der Mosunetuzumab-Infusion <i>Corticosteroide:</i> Dexamethason 20 mg i.v. oder Methylprednisolon 80 mg i.v. sollte eine Stunde vor der Mosunetuzumab-Infusion komplett verabreicht worden sein Die oben genannte Prämedikation ist bei den Zyklen 1 und 2 zu verabreichen. Ab Zyklus 3 ist die Prämedikation bei Patient:innen mit CRS bei vorangegangenen Mosunetuzumab-Infusionen aufrechtzuhalten.
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom ; i.v.: intravenös; mg: Milligramm; p.o.: per oral		

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation (Effektivitätspopulation, Datenschnitt: 03. Januar 2022) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

N	90
Alter bei Screening in Jahren	
n	90
Mittelwert (SD)	60,0 (12,0)
Median	60
Min-Max	29–90
Altersgruppe (Jahre) bei Screening [n (%)]	
18-65	62 (68,9 %)
> 65	28 (31,1 %)
Geschlecht [n (%)]	
Männlich	55 (61,1 %)
Weiblich	35 (38,9 %)
Ethnie [n (%)]	
Spanisch oder Lateinamerikanisch	7 (7,8 %)
Nicht-spanisch oder lateinamerikanisch	77 (85,6 %)
Keine Angabe	5 (5,6 %)

Unbekannt	1 (1,1 %)
Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]	
Kaukasisch	74 (82,2 %)
Dunkelhäutig/Afroamerikanisch	4 (4,4 %)
Asiatisch	8 (8,9 %)
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,1 %)
Unbekannt	3 (3,3 %)
Körpergröße in cm zur Baseline	
n	82
Mittelwert (SD)	169,92 (10,83)
Median	171,45
Min-Max	138,0–193,0
ECOG-PS zur Baseline [n (%)]	
0	53 (58,9 %)
1	37 (41,1 %)
BMI in kg/m² zur Baseline	
n	82
Mittelwert (SD)	28,24 (5,57)
Median	27,21
Min-Max	17,0–45,2
Zeit von initialer Diagnosstellung bis zur ersten Studienbehandlung in Monaten	
n	90
Mittelwert (SD)	94,5 (59,2)
Median	82,2
Min-Max	11–292
Tumorstadium bei Screening (Ann-Arbor) [n (%)]	
Stadium I	5 (5,6 %)
Stadium II	16 (17,8 %)
Stadium III	25 (27,8 %)
Stadium IV	44 (48,9 %)
Bulky Disease (> 6 cm) [n (%)]	
Ja	31 (34,4 %)
Nein	59 (65,6 %)
Summe Tumordurchmesser bei initialer Behandlung in mm	
n	90
Mittelwert (SD)	3 862,6 (3 164,3)

Median	3 014
Min-Max	234–15 799
Therapierefraktärität [n (%)]	
Refraktär gegenüber einer Vortherapie	78 (86,7 %)
Doppelt-refraktäre Patient:innen*	48 (53,3 %)
Frührezidiv (Rezidiv ≤ 24 Monate während Erstlinientherapie) [n (%)]	
Patient:innen mit Frührezidiv	47 (52,2 %)
FLIPI Risikofaktor [n (%)]	
gering (0, 1)	26 (28,9)
mittel (2)	24 (26,7)
hoch (3, 4)	39 (43,3)
unbekannt	1 (1,1)
Anzahl vorheriger Therapielinien [n (%)]	
2	34 (37,8 %)
3	28 (31,1 %)
> 3	28 (31,1 %)
Zeit seit letzter Therapie in Tagen	
n	90
Mittelwert (SD)	433,3 (513,9)
Median	203,5
Min-Max	15–2 717
* gegenüber vorheriger anti-CD20-Therapie und vorheriger Alkylans-Therapie BMI: Body mass index, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index, N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis, SD: Standardabweichung Quelle: Anhang 4-G	

GO29781 ist eine multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Mosunetuzumab bei erwachsenen Patient:innen mit r/r NHL oder CLL, deren Pathogenese in Zusammenhang mit einer CD20-Überexpression steht. Die Studie besteht aus 2 Phasen, einer Dosisescalationsphase zur Bestimmung der maximal tolerierten Dosis (MTD) und der RP2D sowie einer Dosisexpansionsphase.

Die Beschreibungen in diesem Dossier beschränken sich auf Daten von Patient:innen mit FL, die in der Dosisexpansionsphase mit der RP2D behandelt wurden. Im Folgenden wird dieses pivotale Kollektiv als GO29781-RP2D-Kohorte bezeichnet.

Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

Studienpopulation

Patient:innen wurden in 7 Ländern weltweit rekrutiert: USA, Australien, Kanada, Südkorea, Spanien, Deutschland, UK.

Intervention

Die Patient:innen erhielten Mosunetuzumab als Monotherapie in 21-tägigen Zyklen als dosissteigerndes Regime. Während des ersten Zyklus betrug die Dosierung an Tag 1 1 mg, an Tag 8 2 mg und an Tag 15 60 mg. Ebenfalls an Tag 1 des zweiten Zyklus betrug die Dosis 60 mg, während in allen weiteren Zyklen an Tag 1 eine Dosis von 30 mg verabreicht wurde.

Endpunkte

Das primäre Ziel war die Bestimmung des CR, beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRF, Independent review facility).

Sekundäre Ziele waren unter anderem:

- Ausmaß des klinischen Nutzens, u.a. ORR, DOR, PFS und OS
- Ermittlung von Änderungen der Symptomatik (EORTC QLQ-C30), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)
- Verträglichkeit

Datenschnitte

Tabelle 4-33 gibt eine Übersicht über alle Datenschnitte. Diese erfolgten in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden. Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert. Der Datenschnitt vom 03.01.2022 ist mit heutigem Stand der aktuelle und enthält dementsprechend die meisten Informationen. Aus diesem Grund werden in diesem Dossier die Ergebnisse dieses Datenschnitts dargestellt. Ergänzend wird für den primären Endpunkt CR das Ergebnis des Datenschnitts vom 15.03.2021 präsentiert.

Tabelle 4-33: Datenschnitte in GO29781 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung des Datenschnitts	Datum CCOD	Endpunkte	Darstellung im Dossier
CSR	15. März 2021	Wirksamkeit	4.3.2.3.3
	15. März 2021	Verträglichkeit	-
EMA 1	27. August 2021	Wirksamkeit	-
	27. August 2021	Verträglichkeit	-
EMA 2	03. Januar 2022	Wirksamkeit	4.3.2.3.3
	03. Januar 2022	Verträglichkeit	4.3.2.3.3
CCOD: Clinical cut-off date; CSR: Clinical Study Report; EMA: European Medicines Agency; EMA 1 bzw. 2: Erster bzw. zweiter EMA-Datenschnitt Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert.			

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Patient:innen in GO29781 waren zu einem leicht überwiegenden Anteil männlichen Geschlechts (61,1 %) und im Mittel 60 Jahre alt. Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) berichtet für die Population des FL 43,1 % männliche Patient:innen (41). Die DGHO-Leitlinie beschreibt das mittlere Alter von Patient:innen mit FL als zwischen 60 und 65 Jahren liegend und mit einer breiten Altersspanne (42). 82,8 % der Patient:innen in GO29781 waren kaukasisch.

76,7 % der Patient:innen in GO29781 befanden sich in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (Ann-Arbor-Klassifikation), davon 48,9 % in Stadium IV und 27,8 % in Stadium III. Im TLN befanden sich 59,4 % der Patient:innen, die eine Drittlinientherapie erhielten, zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV: 33,3 %, Stadium III: 26,1 %). 78,9 % der Patient:innen in GO29781 waren refraktär gegenüber einer vorherigen anti-CD20-Therapie, 56,7 % waren refraktär gegenüber einer vorherigen Therapie mit Alkylanzien und 53,3 % waren sogar doppelt-refraktär (gegenüber einem anti-CD20-Antikörper und Alkylans). Im TLN waren 64,6 % der Patient:innen anti-CD20-refraktär, 44,6 % refraktär gegenüber Alkylanzien und 43,1 % doppelt-refraktär (41).

Sowohl die allgemeinen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patient:innen aus GO29781 sind mit Daten aus der Versorgung vergleichbar. Entsprechend ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus GO29781 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 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 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
GO29781	<ul style="list-style-type: none"> • OS 	<ul style="list-style-type: none"> • CR • ORR • DOCR • DOR • PFS • EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) • EQ-5D VAS 	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) • FACT-LymS 	<ul style="list-style-type: none"> • Generelle Verträglichkeit • Spezifische Verträglichkeit
CR: Vollständiges Ansprechen; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension-Visual analogue scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben				

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Mosunetuzumab bis zum Versterben jedweder Ursache. Nach Ende der Studienbehandlung wurde das Überleben der Patient:innen in Abständen von ca. drei Monaten regelmäßig erhoben. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des:r Patient:in, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Das OS wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI nach Brookmeyer and Crowley sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Folgende <u>Zensierungsregeln</u> wurden angewendet:</p> <p>Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten bzw. Patient:innen mit Lost-To-Follow-Up wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert. Das letzte bekannte Datum ist dabei definiert als das letzte nicht-imputierte Datum der Patientenakte vor oder am Datenschnitt. Das kann sowohl das Datum der letzten Visite als auch das letzte Kontaktdatum des:r Patient:in sein.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitt vom 03.01.2022.</p>
KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt OS als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes OS in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	90	10 (11,1)	n.e. [n.e.; n.e.]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley
Quelle: Anhang 4-G

Das mediane Gesamtüberleben in der gesamten Studienkohorte ist noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03. Januar 2022 waren 11,1 % der Patient:innen verstorben.

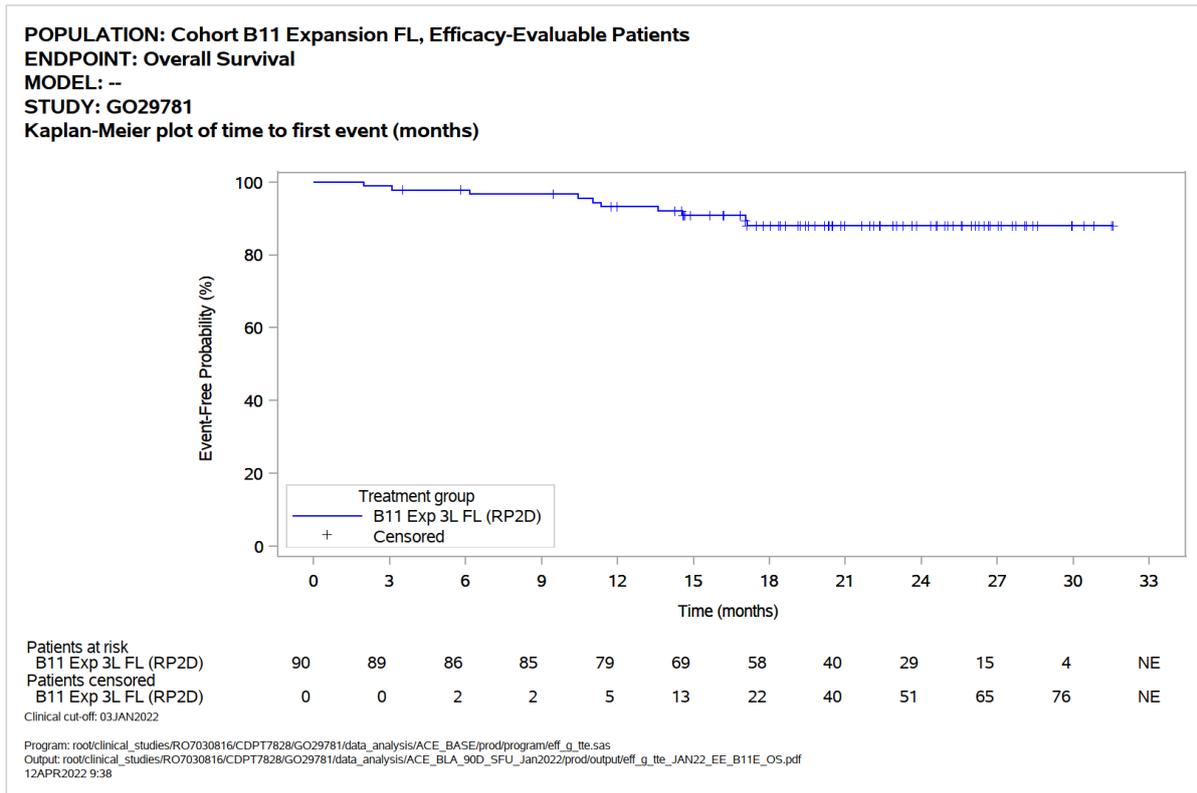


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Mosunetuzumab bis zum radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression (PD, Progressive disease) durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRF, Independent review facility) oder Versterben jedweder Ursache, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Der Tumorstatus wird während der Studienbehandlung nach 3 Monaten (\pm 1 Woche), nach 6 Monaten (\pm 2 Wochen), und daraufhin alle 3 Monate (\pm 2 Wochen) mit einer optionalen vorgezogenen Erhebung 6 Wochen (\pm 1Woche) nach der ersten Gabe Mosunetuzumab bestimmt. Dies erfolgt während der ersten 18 Monate der Studienbehandlung. In der Follow-Up-Phase wird der Tumorstatus alle drei Monate während der ersten 18 Monate seit Studienbeginn, anschließend nach weiteren 6 Monaten und danach alle 12 Monate (bezogen auf die letzte Erhebung) bestimmt. Dies betrifft auch Patient:innen, welche die Studie abgebrochen haben aber noch keine PD aufweisen.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Das PFS wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Folgende <u>Zensierungsregeln</u> wurden angewendet:</p> <p>Eine Zensierung von Patient:innen ohne PFS-Ereignis oder Tod erfolgt zum Zeitpunkt der letzten IRF-Remissionsbeurteilung. Falls keine IRF-Remissionsbeurteilung nach der Baseline-Visite für eine:n Patient:in vorliegt, wird dieser einen Tag nach der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Analyse des PFS basiert auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitt vom 03.01.2022.</p>
IRF: Independent review facility; KI: Konfidenzintervall; PD: Krankheitprogression, PFS: Progressionsfreies Überleben	

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.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt PFS als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	medianes PFS (IRF) in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	90	42 (46,7)	17,9 [10,9; n.e.]

IRF: Independent review facility; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n.e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley
Quelle: Anhang 4-G

Für Patient:innen, die mit Mosunetuzumab behandelt wurden, betrug das mediane PFS, bewertet durch IRF, 17,9 Monate (95 %-KI: [10,9; n.e.]).

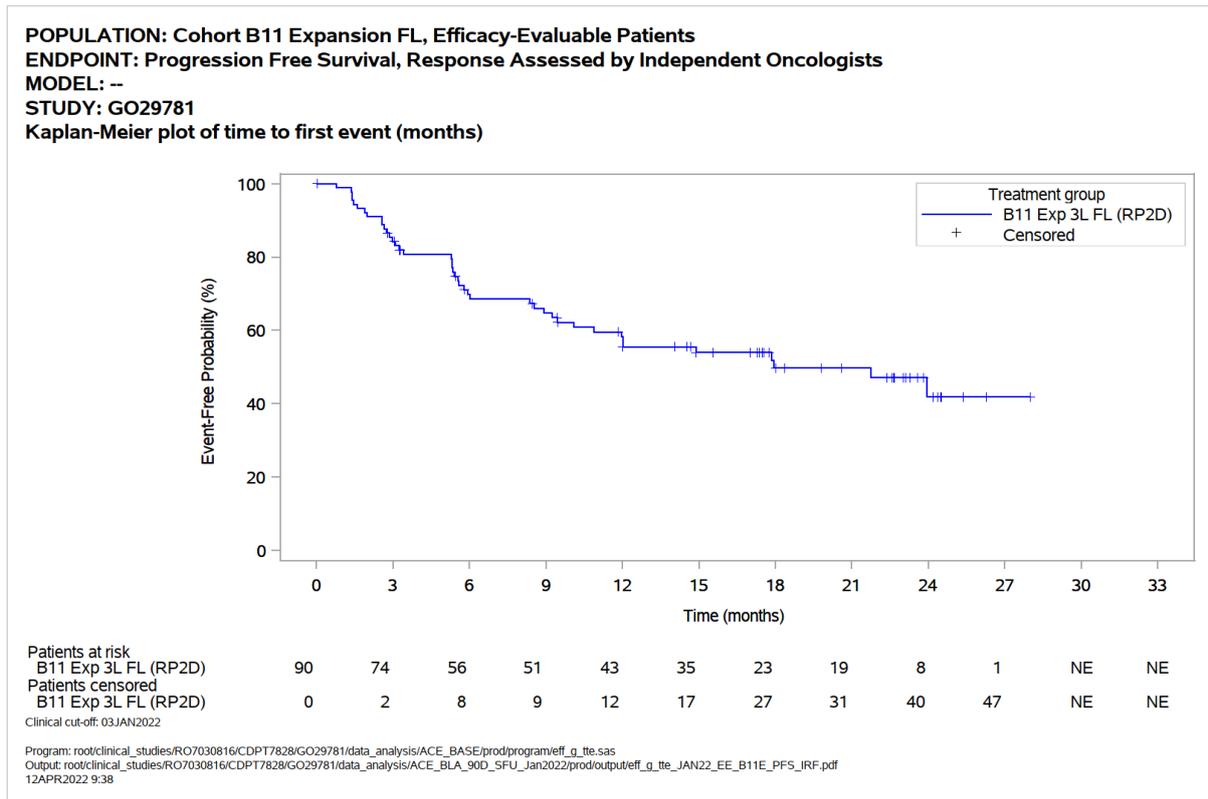


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.3 Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines unabhängigen Bewertungsgremiums (IRF, Independent review facility) unter Anwendung der Standardkriterien für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Zusätzlich wurde das Ansprechen durch den:die Prüfarzt:in bewertet.</p> <p>Die Objektive Ansprechrates (ORR) ist definiert als der Anteil der Patient:innen, deren Bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) ein Vollständiges Ansprechen (CR, Complete response) oder ein Partielles Ansprechen (PR, Partial response) aufweist.</p> <p>Der Tumorstatus wird während der Studienbehandlung nach 3 Monaten (± 1 Woche), nach 6 Monaten (± 2 Wochen), und daraufhin alle 3 Monate (± 2 Wochen) mit einer optionalen vorgezogenen Erhebung 6 Wochen (± 1 Woche) nach der ersten Gabe Mosunetuzumab bestimmt. Dies erfolgt während der ersten 18 Monate der Studienbehandlung. In der Follow-Up-Phase wird der Tumorstatus alle drei Monate während der ersten 18 Monate seit Studienbeginn, anschließend nach weiteren 6 Monaten und danach alle 12 Monate (bezogen auf die letzte Erhebung) bestimmt. Dies betrifft auch Patient:innen, welche die Studie abgebrochen haben aber noch keine Krankheitsprogression (PD, Progressive disease) aufweisen.</p> <p>Bildgebung:</p> <p>Die Bildgebung umfasste ein CT und ein Positronen-Emissions-Topografie mit Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) der Brust, des Abdomens, des Beckens und falls klinisch relevant des Nackens. Bei nachfolgenden Bewertungsterminen wurde eine Bildgebung nur für diejenigen Körperbereiche durchgeführt, bei denen zuvor eine Erkrankung festgestellt wurde. In der Nachbeobachtungsphase konnte auf eine PET-Untersuchung verzichtet werden. Falls medizinisch kontraindiziert, konnte ein MRT statt einem CT durchgeführt werden.</p> <p>Es sollte für jede:n Patient:in die Art der Bildgebung des Screenings über den Studienverlauf beibehalten werden. Wenn nicht medizinisch kontraindiziert, war Kontrastmittel p.o. oder i.v. zu verwenden. Bei Patient:innen mit einer Kontraindikation sollten die Untersuchungen ohne Kontrastmittel erfolgen.</p> <p>Statistische Analyse:</p> <p>Die ORR und das beste Gesamtansprechen, bewertet nach IRF, wird zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI nach Wilson dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der Effektivitätspopulation und den Datenschnitten vom 3.1.2022. Ergänzend wird für diese Analysen das Ergebnis des Datenschnitts vom 15.03.2021 präsentiert.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird das beste Tumoransprechen basierend auf der Bewertung durch den:die Prüfarzt:in in Anhang 4-G dargestellt.</p>
GO29781	<p>Die Dauer des (vollständigen) Tumoransprechens ist definiert als die Zeit von der Messung eines ersten (vollständigen) Tumoransprechens bis zur Dokumentation einer radiologisch messbaren PD (Standardkriterien für NHL) oder bis zum Versterben des:r Patient:in. Dieser Endpunkt wird nur für Patient:innen berechnet, bei denen ein (vollständiges) Tumoransprechen festgestellt wurde.</p>

<p>Statistische Methoden: Für die Dauer des (Vollständigen) Tumoransprechens wird der Median (inkl. 95 %-KI) unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode nach Brookmeyer und Crowley ermittelt. Patient:innen ohne PD wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Die Analyse der Dauer des Tumoransprechens basiert auf der Effektivitätspopulation und auf dem Datenschnitt vom 3.1.2022.</p>
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; FDG-PET: Positronen-Emissions-Tomografie mit Fluordesoxyglucose; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrare; PD: Krankheitsprogression, IRF: Independent review facility; i.v.: intravenös; MRT: Magnetresonanztomographie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; p.o.: peroral; PR: Partielles Ansprechen;</p>

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten des Tumoransprechens als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Endpunkte des Tumoransprechens (Bewertung durch IRF, Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Gesamt	
Datenschnitt	Ansprechrate	n/N	ORR (IRF) % [95 %-KI]
15. März 2021	ORR	71/90	78,9 [69,4; 86,0]
	CR	52/90	57,8 [47,5; 67,5]
	PR	19/90	21,1 [14,0; 30,6]
	SD	8/90	8,9 [4,6; 16,6]
	PD	9/90	10,0 [5,4; 17,9]
	n.e.	0/90	0,0 [0,0; 4,1]
	Fehlend/keine Daten	2/90	2,2 [0,6; 7,7]
03. Januar 2022	ORR	73/90	81,1 [71,8; 87,9]
	CR	54/90	60,0 [49,7; 69,5]
	PR	19/90	21,1 [14,0; 30,6]
	SD	7/90	7,8 [3,8; 15,2]
	PD	9/90	10,0 [5,4; 17,9]
	n.e.	0/90	0,0 [0,0; 4,1]
	Fehlend/keine Daten	1/90	1,1 [0,2; 6,0]

CR: Vollständiges Ansprechen INV: Prüfarzt; IRF: Independent review facility, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n.e.: nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabiles Krankheitsbild
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Wilson
Quelle: Anhang 4G

Zum Datenschnitt vom 03. Januar 2022 lag die ORR bei 81,1 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [71,8; 87,9]) nach IRF-Bewertung. 54 Patient:innen, das entspricht 60,0 % (95 %-KI: [49,7; 69,5]) erreichten hierbei ein CR. Bei den anderen 21,1 % (95 %-KI: [14,0; 30,6]) wurde ein PR

erreicht. Die prüfärzt:innenbasierten Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse mit einer CR von 60,0 % (95 %-KI: [49,7; 69,5]).

Zum CSR-Datenschnitt vom 15. März 2021 lag die ORR bei 78,9 % (95 %-KI: [69,4; 86,0]). 52 Patient:innen, das entspricht 57,8 % (95 %-KI: [47,5; 67,5]) erreichten hierbei eine CR.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRF) (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	mediane DOCR (IRF) in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	54	16 (29,6)	n.e. [18,7.; n.e.]
DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; IRF: Independent review facility; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n.e.: nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: Anhang 4-G			

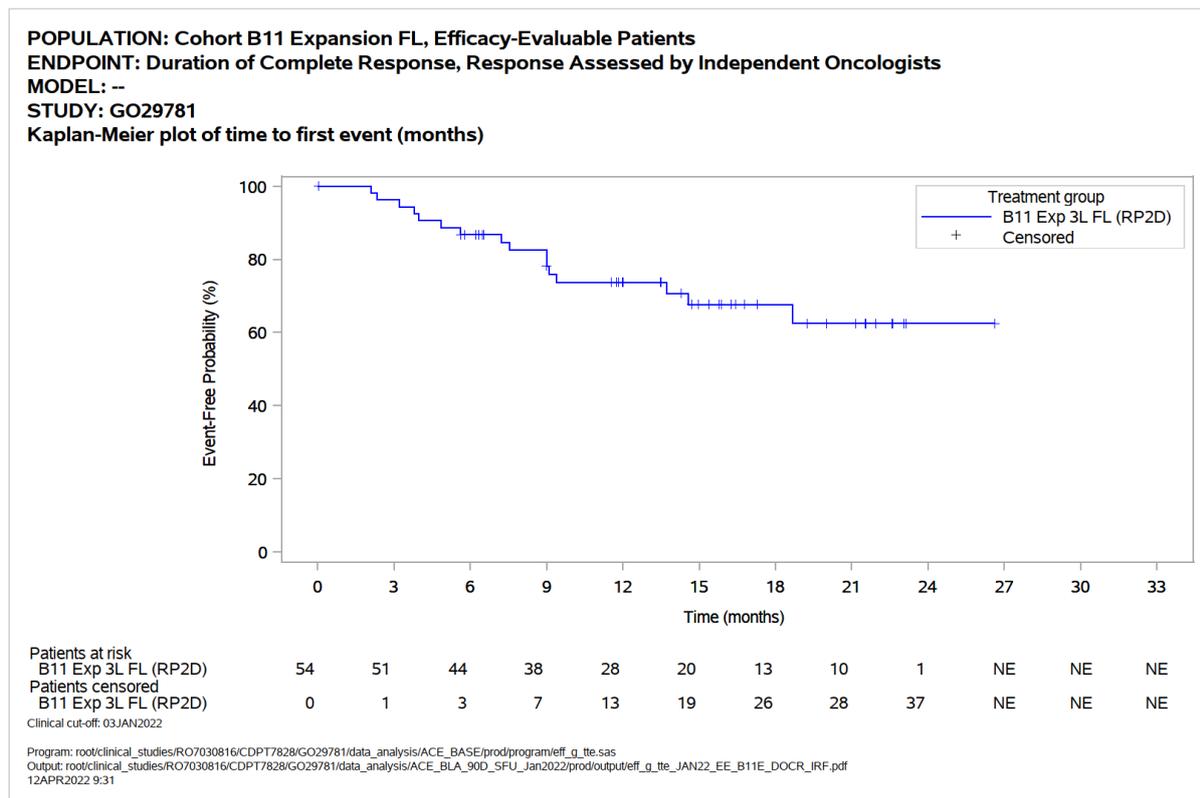


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRF) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die mediane Dauer des Vollständigen Ansprechens in der Effektivitätspopulation unter Mosunetuzumab wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 03. Januar 2022 noch nicht erreicht. Bei 73,65 % (95 %-KI: [61,25; 86,05]) der Patient:innen mit CR hielt das Ansprechen für mindestens 12 Monate an.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Gesamt	
		Patient:innen mit Ereignis n (%)	mediane DOR (IRF) in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	73	29 (39,7)	22,8 [13,7; n.e.]

DOR: Dauer des Ansprechens; IRF: Independent review facility; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n.e.: nicht erreicht;
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley
 Quelle: Anhang 4-G

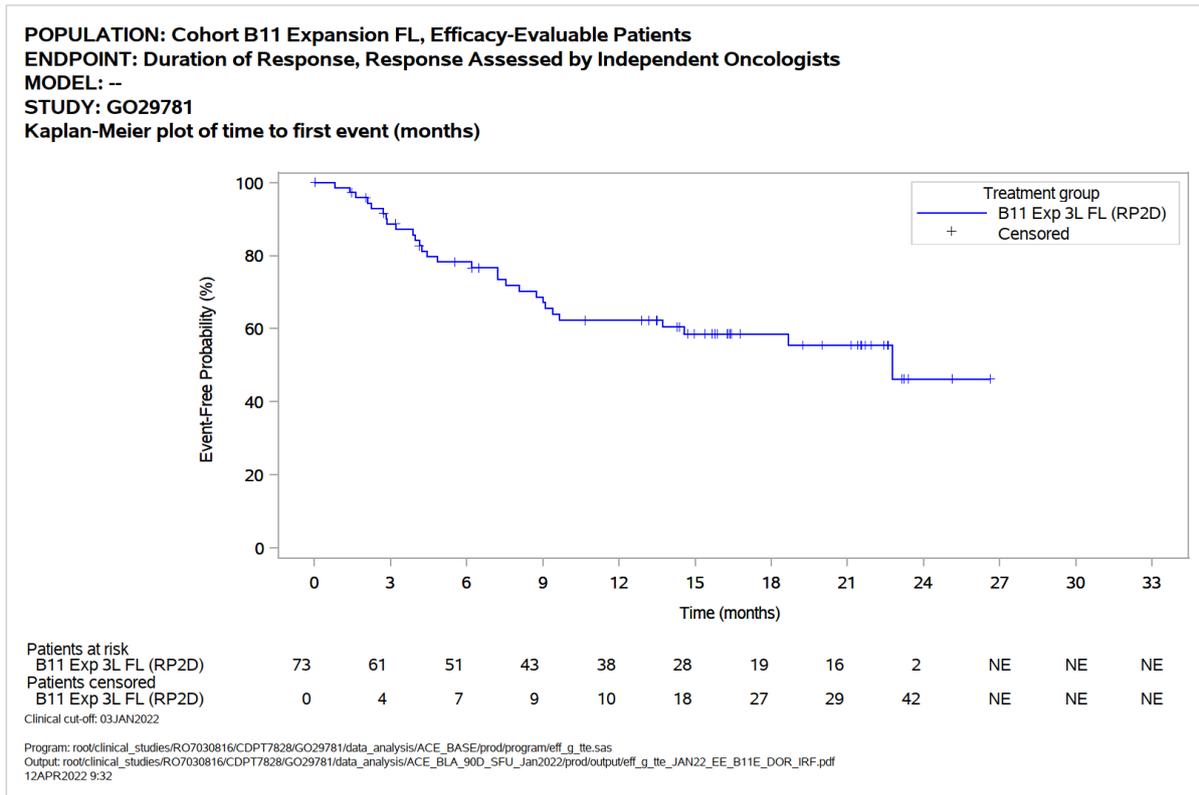


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (DOR) (Bewertung durch IRF) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die mediane DOR in der Effektivitätspopulation unter Mosunetuzumab betrug 22,8 Monate zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 03. Januar 2022.

4.3.2.3.4 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patient:innenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient:innen, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (43). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Die Domänen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen (2 Fragen) • Dyspnoe (1 Frage) • Schlafstörungen (1 Frage) • Fatigue (3 Fragen) • Diarrhoe (1 Frage) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) • Appetitverlust (1 Frage) • Obstipation (1 Frage) <p>Die Domäne finanzielle Schwierigkeiten wird in diesem Dossier nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde am ersten Behandlungstag des 1. Zyklus und im Verlauf der Studie, beginnend mit Zyklus 2, zu jedem 2. Zyklus erhoben.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die entsprechende Symptomatik. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (23, 24).</p> <p>Die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) und die Zeit bis zu diesem Ereignis wird in Form von Kaplan-Meier Analysen dargestellt. Eine ergänzende Darstellung von Analysen für eine klinisch relevante Verschlechterung gemäß des o.g. 10-Punkte Kriteriums ist in Anhang 4-G dargestellt. Zudem werden die Verlaufsgrafiken der Mittelwerte und MMRM-Analysen im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der PRO-Population und dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; MMRM: Mixed effect model repeat measurement; PRO: Patient reported outcome;</p>	

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-49: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	92,2
Zyklus 2 Tag 1	87	93,1
Zyklus 4 Tag 1	81	92,6
Zyklus 6 Tag 1	71	94,4
Zyklus 8 Tag 1	69	87,0
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	63,6

N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 lagen bis einschließlich Zyklus 14 im aktuellen Datenschnitt jeweils bei > 80 %.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik; 15-Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Domäne	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	Schmerzen	82	42 (51,2)	6,4 [2,2; n.e.]
	Dyspnoe	80	0 (0,0)	n.e. [n.e.;n.e.]
	Schlafstörungen	82	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]
	Fatigue	82	36 (43,9)	9,1 [3,3; n.e.]
	Diarrhoe	81	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]
	Übelkeit und Erbrechen	82	23 (28,0)	n.e. [11,1; n.e.]
	Appetitverlust	82	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]
	Obstipation	81	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n.e.: nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: Anhang 4-G				

In den Domänen Fatigue (43,9 %), Schmerzen (51,2 %) und Übelkeit und Erbrechen (28,0 %) wurden bei einem Teil der Patient:innen relevante Verschlechterungen im Laufe der Studie beobachtet. In den Verlaufskurven der Mittelwerte zeigte sich für diese Domänen eine Verschlechterung der Symptomatik nach Baseline und jeweils eine Erholung im Anschluss daran (Anhang 4-G). In allen anderen Symptom-Domänen des EORTC QLQ-C30 trat keine Verschlechterung auf.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung für den Endpunkt EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem validiertem, generischen Patient:innenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde zur Bewertung des Gesundheitszustandes die EQ-5D VAS herangezogen. Die weiteren fünf Domänen des deskriptiven Teils, bestehend aus Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit werden in diesem Dossier nicht berichtet.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde am ersten Behandlungstag des 1. Zyklus und im Verlauf der Studie, beginnend mit Zyklus 2, zu jedem 2. Zyklus erhoben.</p> <p>Anhand der EQ-5D VAS können die Patient:innen ihren derzeitigen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 bis 100 bewerten. Ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (29).</p> <p>Die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) und die Zeit bis zu diesem Ereignis wird in Form von Kaplan-Meier Analysen dargestellt. Eine ergänzende Darstellung von Analysen für eine klinisch relevante Verschlechterung gemäß des o.g. 10-Punkte Kriteriums ist in Anhang 4-G dargestellt. Zudem werden die Verlaufsgrafiken der Mittelwerte und MMRM-Analysen im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der PRO-Population und dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022.</p>
MMRM: Mixed effect model repeat measurement; o.g.oben genannt; PRO: Patient reported outcomes; VAS: Visual analog scale	

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.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS
Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-53: Rücklaufquote für EQ-5D VAS Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	90,0
Zyklus 2 Tag 1	87	89,7
Zyklus 4 Tag 1	81	91,4
Zyklus 6 Tag 1	71	91,5
Zyklus 8 Tag 1	69	88,4
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	72,7

N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten für die Messung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS waren über den Studienverlauf hoch. Im aktuellen Datenschnitt lagen sie in der Gesamtpopulation bis einschließlich Zyklus 16 bei jeweils >70 %.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS Gesundheitszustand; 15-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	78	25 (32,1)	n.e. [11,3; n.e.]
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: Anhang 4-G			

Bei 25 % der Patient:innen wurde im Laufe der Studie mindestens eine Verschlechterung um 15 Punkte beobachtet. Die Darstellung der Mittelwerte zeigt im Mittel keine relevante Veränderung des Gesundheitszustands der Patient:innen gemessen anhand des EQ-5D VAS (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patient:innenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient:innen, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (43). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Die Domänen mit Bezug auf die Lebensqualität sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität (2 Fragen) • Körperliche Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde am ersten Behandlungstag des 1. Zyklus und im Verlauf der Studie, beginnend mit Zyklus 2, zu jedem 2. Zyklus erhoben.</p> <p>Für die Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität bzw. Funktion. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (23, 24).</p> <p>Die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) und die Zeit bis zu diesem Ereignis wird in Form von Kaplan-Meier Analysen dargestellt. Eine ergänzende Darstellung von Analysen für eine klinisch relevante Verschlechterung gemäß des o.g. 10-Punkte Kriteriums ist in Anhang 4-G dargestellt. Zudem werden die Verlaufsgrafiken der Mittelwerte und MMRM-Analysen im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der PRO-Population und dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; MMRM: Mixed effect model repeated measurement ; PRO: Patient reported outcome;</p>	

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	80,0
Zyklus 2 Tag 1	87	73,6
Zyklus 4 Tag 1	81	70,4
Zyklus 6 Tag 1	71	76,1
Zyklus 8 Tag 1	69	72,5
Zyklus 10 Tag 1	15	60,0
Zyklus 12 Tag 1	13	69,2
Zyklus 14 Tag 1	12	66,7
Zyklus 16 Tag 1	11	54,5

N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt, RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 lagen im aktuellen Datenschnitt jeweils bis einschließlich Zyklus 8 bei $\geq 70,4\%$.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 15-Punkte Abnahme im Vergleich zur Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Domäne	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
03. Januar 2022	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	68	31 (45,6)	n.e. [3,5; n.e.]
	Körperliche Funktion	82	21 (25,6)	n.e. [8,3; n.e.]
	Rollenfunktion	82	48 (58,5)	3,5 [1,0; 5,7]
	Emotionale Funktion	80	27 (33,8)	12,0 [6,4; n.e.]
	Kognitive Funktion	80	43 (53,8)	5,1 [2,1; n.e.]
	Soziale Funktion	80	42 (52,5)	5,6 [1,0; n.e.]
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: Anhang 4-G				

In den Domänen Rollenfunktion (58,5 %), Kognitive Funktion (53,8 %) und Soziale Funktion (52,5 %) erfuhren jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen im Laufe der Studie eine relevante Verschlechterung. In den anderen Domänen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patient:innen.

In den Verlaufskurven der Mittelwerte zeigt sich für die Domänen der Sozialen Funktion, der Rollenfunktion und des Allgemeinen Gesundheitszustands dabei jeweils nach einer Verschlechterung zu Beginn ein deutlicher Anstieg der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Laufe der Studie (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO20781	<p>Die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem FACT-Lym-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patient:innen mit Lymphom. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patient:innen mit NHL validiert (34, 35).</p> <p>Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatient:innen erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. In GO29781 wurden die Werte der FACT-LymS erhoben, die im Einzelnen Items zu folgenden 15 Aspekten abdeckt: Gewichtsverlust, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Schlafstörungen.</p> <p>Patient:innen bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0-4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark).</p> <p>Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Skalen wird ein Score berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität, wobei die Ausprägungen der FACT-LymS zwischen 0 und 60 liegen können.</p> <p>Die FACT-LymS wurde am ersten Behandlungstag des 1. Zyklus und im Verlauf der Studie, beginnend mit Zyklus 2, zu jedem 2. Zyklus erhoben.</p> <p>Eine Veränderung um mindestens 3 Punkte gilt als klinisch relevant (34, 35).</p> <p>Die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (9 Punkte) und die Zeit bis zu diesem Ereignis wird in Form von Kaplan-Meier Analysen dargestellt. Eine ergänzende Darstellung von Analysen für eine klinisch relevante Verschlechterung gemäß des o.g. 3-Punkte Kriteriums ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zudem werden die Verlaufsgrafiken der Mittelwerte und MMRM-Analysen im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der PRO-Population und dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022.</p>
FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma Subskala; MMRM: Mixed effect model repeated measurement; PRO: Patient reported outcome	

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.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden
Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-LymS“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität –
weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum RQ (%)
Baseline	90	93,3
Zyklus 2 Tag 1	87	92,0
Zyklus 4 Tag 1	81	95,1
Zyklus 6 Tag 1	71	95,8
Zyklus 8 Tag 1	69	91,3
Zyklus 10 Tag 1	15	86,7
Zyklus 12 Tag 1	13	84,6
Zyklus 14 Tag 1	12	91,7
Zyklus 16 Tag 1	11	72,7

N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Symptomatik des FACT-LymS lagen bis einschließlich Zyklus 14 jeweils bei $\geq 91,7\%$.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 9-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population,) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]
03. Januar 2022	81	14 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e. nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: Anhang 4-G			

Ein relevante Verschlechterung in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-LymS wurde für 17,3 % der Patient:innen beobachtet. Die Verlaufskurve der Mittelwerte zeigt ein in etwa gleichbleibendes Niveau der Lebensqualität mit einer moderaten Verbesserung bis einschließlich Zyklus 6 (Anhang 4-G).

4.3.2.3.3.8 Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO29781	<p>Patient:innen mit UE</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen Mosunetuzumab verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>UE wurden durch Prüfärzt:innen über den elektronischen Prüfbogen (eCRF = Electronic case report form) dokumentiert. Alle UE wurden durch Prüfärzt:innen bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) und der Kausalität eingestuft. UE wurden nach Preferred Term (PT) und System organ class (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.0) klassifiziert.</p> <p>Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Nach dem UE-Meldezeitraum (d. h. innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat) wurden nur SUE gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung festgestellt wurde.</p> <p>Alle Ereignisse, die auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind und folglich dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen (Ereignisse des PT „disease progression“), werden bei der Verträglichkeitsanalyse nicht berücksichtigt und im Folgenden Abschnitt nicht dargestellt. Eine gesamte Darstellung aller UE einschließlich der entsprechenden Ergebnistabellen sind im Anhang 4-G zu finden und mit der Beschreibung „disease-related events excluded“ gekennzeichnet. Ergebnisse von Analysen unter Einschluss dieser Ereignisse finden sich ebenfalls im Anhang 4-G.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurde für die Berichterstattung der höchste Schweregrad verwendet. Todesfälle, die während des Behandlungszeitraums der Studie gemeldet wurden, und solche, die während der Nachbeobachtung nach Absetzen der Behandlung gemeldet wurden, wurden aufgelistet und zusammengefasst, einschließlich des Ereignisses oder Zustands, der den tödlichen Ausgang verursachte oder dazu beitrug. Todesfälle wurden als Ergebnisse und nicht als eigenständige Ereignisse betrachtet. Todesfälle, die auf das Fortschreiten der Krebserkrankung zurückzuführen sind und während dem im Protokoll festgelegten UE-Berichtszeitraum auftraten (d. h. innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst auftrat), wurden als UE des Fortschreitens der malignen Erkrankung erfasst und werden im Folgenden Abschnitt ebenfalls nicht dargestellt, finden sich jedoch in Anhang 4-G.</p> <p>Alle UE mit einem zur Studienmedikation als möglich erachteten Kausalzusammenhang wurden nachbeobachtet, bis sie abgeklungen waren, sich stabilisiert hatten, zum Zustand vor der Exposition zurückgekehrt waren, als Ursache eine andere Erkrankung festgestellt oder eine Folgetherapie initiiert worden war.</p>

Abnormale Laborwerte wurden nicht eigens als UE erhoben, sofern keiner der folgenden Punkte zutrifft: der Laborwert führte zum Therapieabbruch, zu einer Verzögerung der Medikationsgabe, einer Dosisanpassung oder einer therapeutischen Intervention oder wurde von Prüfarzt:innen als klinisch signifikant eingestuft.

Klinische Symptome oder Diagnosen, die im Rahmen einer Verschlechterung der Grunderkrankung auftraten, wurden nicht als separate (S)UE bzw. Todesursachen notiert. Stattdessen wurde in diesem Fall das Ereignis (PT) „Krankheitsprogression“ (PD, Progressive disease) zur Beschreibung des (S)UE bzw. der Todesursache verwendet. Im Falle, dass sich das Ereignis nicht eindeutig einer PD zuordnen ließ, konnte es auch mit einer abweichenden Bezeichnung als (S)UE eingetragen werden.

Statistische Methoden:

Die Inzidenzraten werden nach MedDRA SOC und PT zusammengefasst und als absolute und in Bezug auf die Patient:innenzahl als relative Häufigkeiten dargestellt.

Die Darstellung der generellen Verträglichkeit umfasst folgende Inzidenzraten:

- Gesamtrate Patient:innen mit jeglichem UE
- Gesamtrate Patient:innen mit SUE
- Gesamtrate Patient:innen mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtrate Patient:innen mit UE Grad ≥ 3
- Gesamtrate Patient:innen mit UE Grad 3
- Gesamtrate Patient:innen mit UE Grad 4
- Gesamtrate Patient:innen mit UE Grad 5

Einstufung nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)-Schweregraden

Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte nach den NCI CTCAE Kriterien (Version 4.0). Patient:innen mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.

Patient:innen mit SUE

Ein SUE ist jedes UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich (d.h. das UE ist tödlich oder führt unweigerlich zum Tode)
- Lebensbedrohlich (d.h. durch das UE ist nach Ansicht der Prüfarzt:innen für Patient:innen das Risiko zu versterben gegeben)
- Erfordert eine stationäre Behandlung oder macht eine Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich
- Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität
- Führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern des Neugeborenen/Säuglings
- Ist nach Ermessen der Prüfarzt:innen medizinisch signifikant und erfordert medizinische/chirurgische Interventionen, um eines der oben genannten Kriterien abzuwenden

Patient:innen mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Mit dem Endpunkt wurden alle Therapieabbrüche erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit Mosunetuzumab berichtet wurde.

Spezifische Verträglichkeit: Patient:innen mit a priori definiertem UE von speziellem Interesse (AESI)

AESI werden basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um eine enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Bewertung des Sicherheitsprofils der Substanz essenziell ist.

Im Folgenden werden die im Studienprotokoll von GO29781 (44) prä-spezifizierten AESI sowie ergänzend hierzu die im Studienbericht (10) aufgeführten AESI dargestellt, welche für die Nutzenbewertung relevante Population zutreffend sind. Eine Darstellung der Ereignisse nach im Studienprotokoll festgesetzten Schweregraden befindet sich in Anhang 4-G.

AESI	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse
Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT: - “Cytokine release syndrome” (Lee et al. 2014) ¹⁾ - “Cytokine release syndrome” und ein gültiges ASTCT 2019 Grading ¹⁾
Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse	Neurologische Ereignisse, einschließlich UE, die als primäre oder sekundäre PT in den SOC „Nervous system disorders“ oder „Psychiatric disorders“ dokumentiert wurden. DI-CCNAEs umfasst eine Teilmenge dieser neurologischen Ereignisse mit folgenden PT, die der Sponsor als potenzielle Beeinträchtigung der Kognition, des Bewusstseins und der Fahrtüchtigkeit eingeordnet hat: - “Amnesia” - “Aphasia” - “Cerebrovascular accident” - “Cognitive disorder” - “Confusional state” - “Delirium” - “Depressed level of consciousness” - “Disturbance in attention” - “Encephalopathy” - “Hallucination” - “Hallucination, visual” - “Hepatic encephalopathy” - “Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome” - “Lethargy” - “Memory impairment” - “Neurotoxicity” - “Psychotic disorder” - “Seizure” - “Somnolence” - “Subdural haematoma” - “Syncope” - “Vertigo”

Hämatologische Ereignisse	PT: - “Neutropenia” und “Neutrophil count decreased” - “Febrile neutropenia” - “Thrombocytopenia” und “Platelet count decreased” - “Anaemia” und “Haemoglobin decreased” - “Disseminated intravascular coagulation”
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose	PT: “Haemophagocytic lymphohistiocytosis” LLT: “Macrophage activation syndrome”
Tumorlyse-Syndrom	PT: “Tumour lysis syndrome”
Tumor-Flare-Reaktion	PT: “Tumour flare” Angaben im eCRF (Ereignisse, die anhand des Kästchens im eCRF identifiziert wurden): - “Suspected tumor flare” - AESI Grade 2 “tumor flare/tumor inflammation specific for mosunetuzumab”
Hepatische Ereignisse, einschließlich DILI ²⁾	HLT: “Liver function analyses” PT: - “Alanine aminotransferase increased” - “Aspartate aminotransferase increased” - “Bilirubin increased” - “Hyperbilirubinaemia” - “Blood bilirubin increased” - “Amylase increased” - “Hyperamylasaemia”
Infektionen	SOC “Infections and Infestations”
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	SMQ “Interstitial lung disease” (SMQ20000042; breite Suche)
Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)	PT: Suspected transmission of an infectious agent via product
Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil der Patient:innen mit Ereignis und dazugehörigem 95 %-KI nach Wilson Scores dargestellt. Die Analyse basiert auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022.	

¹⁾ Neben dem im Studienprotokoll festgelegtem Grading System zur Bestimmung des Schweregrades des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Lee et al. 2014 (44), wurde zusätzlich der Schweregrad nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASCTC) Grading auf Grundlage der im eCRF dokumentierten Angaben zur supportiven Behandlung der Hypoxie und Hypotonie erhoben.

²⁾ Definition der Arzneimittel-induzierten Leberschädigung (DILI, Drug-induced liver injury) gemäß Hy's Law (44): Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) mindestens dreifach erhöht gegenüber der Obergrenze bzw. dem Ausgangswert in Kombination mit einem Gesamtbilirubin zweifach erhöht gegenüber der Obergrenze bzw. dem Ausgangswert (und davon mind. 35 % direktes Bilirubin) ODER: ALT oder AST mindestens dreifach erhöht gegenüber der Obergrenze bzw. dem Ausgangswert in Kombination mit einer klinischen Gelbsucht

AESI: a priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DI-CCNAE: driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event; DILI: Drug-induced liver injury; eCRF: Electronic case report form; FL: follikuläres Lymphom; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; HLT: Highest Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; LLT: Lowest Level Term; PT: Preferred term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System organ class; STIAMP: Suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product; SUE: Scherwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quellen: (10, 44)

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.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO29781	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns in GO29781 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Verträglichkeit als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Endpunkte der Generellen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Domäne	Gesamt (N=90)	
	Patient:innen mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
Patient:innen mit jeglichem UE	90/90	100,0 [95,9; 100,0]
Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	62/90	68,9; [58,7; 77,5]
Patient:innen mit UE Grad 3	44/90	48,9 [38,8; 59,0]
Patient:innen mit UE Grad 4	17/90	18,9 [12,1; 28,2]
Patient:innen mit UE Grad 5	1/90	1,1 [0,2; 6,0]
Patient:innen mit SUE	42/90	45,6 [35,7; 55,8]
Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE	4/90	4,4 [1,7; 10,9]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
95 %-KI: 2-seitig nach Wilson
Quelle: Anhang 4-G

Anteil der Patient:innen mit jeglichem UE

UE traten bei allen 90 Patient:innen (100 %; 95 %-KI: [95,9; 100,0]) unter Studienmedikation auf. Die häufigsten SOC, in denen bei über der Hälfte der Patient:innen UE aufgetreten sind, waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (64,4 %; 95 %-KI: [54,2; 73,6]), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (57,8 %; 95 %-KI: [47,5; 67,5]) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (54,4 %; 95 %-KI: [44,2; 64,3]). Innerhalb der Hauterkrankungen waren die häufigsten PT „Pruritus“, „Ausschlag“ und „trockene Haut“, unter den Gastrointestinalerkrankungen wurden am häufigsten die PT „Obstipation“, „Diarrhoe“ und „Übelkeit“ dokumentiert. Die PT „Hypokaliämie“, „Hypomagnesiämie“ und „Hypophosphatämie“, waren die häufigsten UE in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. UE jeglichen Grades nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen innerhalb der Studie auftraten, werden tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt.

Im Studienverlauf waren 85,1 % aller UE vorübergehend oder abklingend.

Anteil der Patient:innen mit UE \geq Grad 3

Bei 62 Patient:innen (68,9 %; 95 %-KI: [58,7; 77,5]) traten UE Grad ≥ 3 auf. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse für UE Grad ≥ 3 , nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen innerhalb von GO29781 auftraten, befindet sich in Anhang 4-G.

Patient:innen mit UE Grad 3

Bei 44 Patient:innen (48,9 %; 95 %-KI: [38,8; 59,0]) wurde ein UE Grad 3 festgestellt. 25,6 % der UE Grad 3 entfallen hierbei auf Ereignisse in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, wobei der überwiegende Teil auf abnormale Laborwerte zurückzuführen ist. Der PT „Hypophosphatämie“ wurde besonders häufig bei insgesamt 15 Patient:innen (16,7 %; 95 %-KI: [10,4; 25,7]), gefolgt vom PT „Hyperglykämie“ bei 7 Patient:innen (7,8 %; 95 %-KI: [3,8; 15,2]), berichtet. Weitere häufige UE Grad 3 wurden bei 14,4 % der Patient:innen in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ dokumentiert, mit den häufigsten PT „Neutropenie“ und „Anämie“, welche bei jeweils 7 Patient:innen (7,8 %; 95 %-KI: [3,8; 15,2]) auftraten. Andere häufige UE waren in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 13,3 % der Patient:innen (95 %-KI: [7,8; 21,9]) und „Untersuchungen“ bei 12,2 % der Patient:innen (95 %-KI: [7,0; 20,6]) zu finden. Hier waren die häufigsten PT „Neutrophilenzahl vermindert“ und „Alaninaminotransferase erhöht“. Der überwiegende Anteil der UE Grad 3 (91,4 %) war im Studienverlauf reversibel oder abklingend.

Anteil der Patient:innen mit UE Grad 4

UE Grad 4 traten bei 17 Patient:innen auf (18,9 %; 95 %-KI: [12,1; 28,2]). Das häufigste UE Grad 4 war hierbei Neutropenie, welches bei 10 Patient:innen (11,1 %; 95 %-KI: [6,1; 19,3]) dokumentiert wurde. 87,5 % der UE Grad 4 waren im Studienverlauf vorübergehend.

Patient:innen mit UE Grad 5

Insgesamt trat ein UE Grad 5, welches nicht näher spezifiziert werden konnte, bei einem:r Patient:in (1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]) auf. Die Todesursache war nicht bekannt und wurde von dem:r Prüfärzt:in als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Anteil der Patient:innen mit SUE

Schwerwiegende UE traten bei insgesamt 42 Patient:innen (46,7 %; 95 %-KI: [36,7; 56,9]) auf. Am häufigsten wurde der PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (CRS) bei 23,3 % aller Patient:innen (95 %-KI: [15,8; 33,1]) als SUE dokumentiert. Weitere häufige SUE traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 20,0 % aller Patient:innen (95 %-KI: [13,0; 29,4]) auf. Die überwiegende Mehrheit der SUE (93,3 %) war im Studienverlauf vorübergehend oder abklingend.

Anteil der Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE

Bei 4 Patient:innen (4,4 %; 95 %-KI: [1,7 %; 10,9 %]) kam es während der Studie aufgrund eines UE zu einem Behandlungsabbruch. In zwei Fällen war CRS im SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (2,2 % der Patient:innen; 95 %-KI: [0,6; 7,7]) das zum Therapieabbruch führende UE. Andere UE die zum Therapieabbruch führten, waren „Virämie mit Epstein-Barr“ im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Morbus Hodgkin“ im SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ bei jeweils einem:r Patient:in (jeweils 1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]).

Die komplette Auswertung der Verträglichkeit nach SOC/ PT findet sich im Anhang 4-G.

Spezifische Verträglichkeit

Patient:innen mit AESI

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund sollen AESI im Folgenden, neben der Analyse mit allen UE im Abschnitt „Generelle Verträglichkeit“, isoliert betrachtet und analysiert werden. Da AESI UE darstellen, die spezifisch für Mosunetuzumab definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bisher bekannten Sicherheitsprofil überein. In Tabelle 4-66 werden AESI jeglichen Grades dargestellt. Eine Darstellung der AESI nach Schweregraden, einschließlich Grad ≥ 2 (sofern dies im Studienprotokoll definiert), Grad ≥ 3 und SUE befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte der Spezifischen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 03. Januar 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	Patient:innen mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
Zytokin-Freisetzungssyndrom nach ASTCT-Grad	40/90	44,4 [34,6; 54,7]
Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Lee	41/90	45,6 [35,7; 55,8]
Hämatologische Ereignisse	34/90	37,8 [28,5; 48,1]
Hepatische Ereignisse, einschließlich DILI	12/90	13,3 [7,8; 21,9]
Infektionen	46/90	51,1 [41,0; 61,2]
Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse (DI-CCNAEs)	59/90	65,6 [55,3; 74,6]
Pneumonitis oder ILD	1/90	1,1 [0,2; 6,0]
Tumor-Flare-Reaktion	3/90	3,3 [1,1; 9,3]
Tumor-Lyse-Syndrom	1/90	1,1 [0,2; 6,0]
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose	0/90	0,0 [0,0; 4,1]
<p>AESI: a priori definiertes UE von speziellem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; DI-CCNAE: driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event; DILI, Drug-induced liver injury; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>95 %-KI: 2-seitig nach Wilson</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein CRS nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-Grading wurde bei 40 Patient:innen (44,4 %; 95 %-KI: [34,6; 54,7]) im Verlauf von GO29781 dokumentiert. Dies war bei einer großen Mehrheit von 38 Patient:innen von milder (Grad 1, 23 Patient:innen, 25,6 %; 95 %-KI [17,7;35,4]) oder moderater Ausprägung (Grad 2, 15 Patient:innen; 16,7 %; 95 %-KI [10,4;25,7]) und wurde bei nur zwei Patient:innen (2,2 %; 95 %-KI [0,6; 7,7]) als UE höheren Grades (Grad 3–4) beobachtet. Kein CRS wurde als UE Grad 5 dokumentiert. CRS, die als SUE eingestuft wurden, traten bei 21 Patient:innen (23,3 %; 95 %-KI [15,8; 33,1]) auf. Das CRS, welches als bekannte Reaktion auf T-Zell-vermittelte Therapien auftrat, war meist nur während des ersten Behandlungszyklus zu beobachten und klangen im Median nach 3 Tagen ab (10, 45). Alle CRS Ereignisse waren vorübergehend (10, 39). Bei der Mehrzahl der Patient:innen konnte das CRS ohne den Einsatz von Glucocorticoiden oder Tocilizumab kontrolliert werden, Glucocorticoide kamen nur bei 10 und Tocilizumab bei 7 Patient:innen zum Einsatz (10). Die stufenweise Aufdosierung von Mosunetuzumab erweist sich als effektive Strategie zur Verringerung des Risikos für CRS (46, 47).

Hämatologische Ereignisse

34 Patient:innen (37,8 %; 95 %-KI: [28,5; 48,1]) zeigten im Verlauf der Studie hämatologische Ereignisse, wovon bei 30 Patient:innen (33,3 %; 95 %-KI: [24,5; 43,6]) hämatologische UE höheren Grades (Grad 3–4) dokumentiert wurden. Blutbildveränderungen gehörten hierbei zu den häufigsten hämatologischen UE, welche häufig als Laborbefunde festgestellt wurden. Eine Neutropenie wurde bei insgesamt 18 Patient:innen (20,0 %; 95 %-KI: [13,0; 29,4]) und – in Form des entsprechenden Laborwertes – als PT „Neutrophilenzahl vermindert“ bei acht Patient:innen (8,9 %; 95 %-KI: [4,6; 16,6]) dokumentiert. Neutropenien höheren Grades (Grad 3–4, kein Grad 5) wurden bei 17 Patient:innen (18,9 %; 95 %-KI: [12,1; 28,2]) beobachtet, „Neutrophilenzahl vermindert“ wurde als UE Grad 3 oder 4 bei sieben Patient:innen (7,8 %; 95 %-KI: [3,8; 15,2]) dokumentiert. Bei einem:r Patient:in wurde „Neutropenie“ als schwerwiegendes UE eingestuft (1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]), welches das einzige hämatologische SUE darstellt. Eine febrile Neutropenie trat bei keinem:r Patient:in auf.

Ebenfalls zu den häufig beobachteten Blutbildveränderungen zählte „Anämie“, welche bei zwölf Patient:innen (13,3 %; 95 %-KI: [7,8; 21,9]) auftrat. Eine Grad 3 Anämie wurde bei sieben Patient:innen (7,8 %; 95 %-KI: [3,8; 15,2]) beobachtet, während keine Anämie von Grad 4 oder 5 auftrat. Eine Verminderung der Thrombozytenzahl wurde anhand des PT „Thrombozytopenie“ bzw. „Thrombozytenzahl vermindert“ bei sechs Patient:innen (6,7 %; 95 %-KI: [3,1; 13,8]) bzw. drei Patient:innen (3,3 %; 95 %-KI: [1,1; 9,3]) festgestellt. Hiervon wurde kein Ereignis als UE Grad 3 eingestuft, hingegen wurde bei drei Patient:innen eine Grad 4 Thrombozytopenie sowie bei einem:r Patient:in „Thrombozytenzahl vermindert“ als UE Grad 4 dokumentiert. Das Ereignis „disseminierte intravaskuläre Gerinnung“ trat bei keinem:r Patient:in auf.

Hepatische Ereignisse

Hepatische Ereignisse wurden bei zwölf Patient:innen beobachtet (13,3 %; 95 %-KI: [7,8; 21,9]), wobei die Hälfte der betroffenen Patient:innen (6,7 %; 95 %-KI: [3,1; 13,8]) ein mildes oder moderates UE aufwies. Bei einem:r Patient:in (1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]) trat ein SUE auf. Häufig handelte es sich bei den hepatischen UE um erhöhte Laborwerte. Eine DILI trat bei keinem:r Patient:in auf (10).

Infektionen

Im Verlauf von GO29781 wurde bei 46 Patient:innen (51,1 %; 95 %-KI: [41,0; 61,2]) eine Infektion berichtet. Hiervon waren die meisten Infektionen von mildem (Grad 1) oder moderatem Ausmaß (Grad 2), während schwere Infektionen (Grad ≥ 3) bei 15 Patient:innen (16,7 %; 95 %-KI: [10,4; 25,7]) auftraten. SUE wurden bei 17 Betroffenen (18,9 %; 95 %-KI: [12,1; 28,2]) dokumentiert, wobei die überwiegende Mehrheit der schwerwiegenden Infektionen vorübergehend war (10). Die häufigsten Infektionen waren Atemwegsinfektionen.

Tumor-Lyse-Syndrom

Bei insgesamt einem:r Patient:in (1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]) wurde ein Tumor-Lyse-Syndrom dokumentiert, welches mit Grad 4 bewertet wurde. Das Tumor-Lyse-Syndrom klang nach 5 Tagen ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung ab (10).

Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung

Eine Pneumonitis wurde bei einem:r Patient:in (1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]) dokumentiert und war vorübergehend (10). Interstitielle Lungenerkrankung trat hingegen bei keinem:r Patient:in auf.

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse, einschließlich DI-CCNAE zeigten sich bei 59 Patient:innen (65,6 %; 95 %-KI: [55,3; 74,6]), wobei der Großteil von milder bis moderater Ausprägung (Grad 1/2) war. Zu den häufigsten neurologischen UE zählten unabhängig vom Schweregrad der PT „Kopfschmerz“ und „Schlaflosigkeit“. Bei jeweils drei Patient:innen (3,3 %; 95 %-KI: [1,1; 9,3]) wurden neurologische UE von Grad 3 festgestellt bzw. Ereignisse als SUE eingestuft. Bei keinem:r Patient:in trat ein UE Grad 4 oder 5 auf. Ein Hinweis auf Neurotoxizität unter Mosunetuzumab ist somit nicht gegeben.

Tumor-Flare-Reaktion

Eine Tumor-Flare-Reaktion wurde bei drei Patient:innen (3,3 %; 95 %-KI: [1,1; 9,3]) beobachtet, wovon zwei Ereignisse als UE Grad 3 bzw. als SUE (2,2 %; 95 %-KI: [0,6; 7,7]) eingestuft wurden. Bei keinem:r Patient:in trat ein UE Grad 4 oder 5 auf.

Hämophagozytäre Lymphohistiozytose

In der Studie zeigte sich bei keinem:r Patient:in eine hämophagozytäre Lymphohistiozytose.

Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)

In GO29781 wurde kein Verdachtsfall einer Übertragung eines Infektionserregers durch Mosunetuzumab dokumentiert (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassende Beurteilung der Verträglichkeit

Insgesamt kann das Verträglichkeitsprofil von Mosunetuzumab als erwartbar und gut kontrollierbar angesehen werden. Bei den in GO29781 aufgetretenen Ereignissen kann es sich um durch den Wirkmechanismus bedingte Effekte handeln, die auch unter der Therapie mit anderen bispezifischen Antikörpern in anderen Indikationen zu beobachten sind. Hierzu zählt das CRS, welches überwiegend bis Grad 2 und meist nur während des ersten Behandlungszyklus auftrat. Ein CRS war in allen Fällen vorübergehend und klang im Median nach 3 Tagen ab (10, 39). Grundsätzlich erweist sich die stufenweise Aufdosierung von Mosunetuzumab als effektive Strategie zur Verringerung des Risikos für ein CRS (46, 47). Der zur Behandlung von CRS ab Grad 2 etablierte Einsatz von Glucocorticoiden und Tocilizumab (48), war bei der Mehrheit der Patient:innen nicht notwendig (10, 39).

Neurologische UE waren überwiegend von Grad 1–2 (> 95 %) bis maximal Grad 3. Insgesamt sind die Auswirkungen von Mosunetuzumab auf das Nervensystem folglich eher gering ausgeprägt.

Bei den aufgetretenen hämatologischen Ereignissen handelte es sich häufig um Laborbefunde ohne symptomatisches Korrelat. Febrile Neutropenien, die mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden sein können, traten in keiner:m Patient:in unter Mosunetuzumab auf. Der überwiegende Anteil der Neutropenien war nicht assoziiert mit schwerwiegenden Infektionen (10). Anämien traten ausschließlich bis maximal Grad 3 auf.

Ein großer Anteil der hepatischen Ereignisse umfasste veränderte Laborwerte wie die Erhöhung von Leberenzymen, was zu den erwartbaren UE gehört (48). Die ebenfalls erwartbaren UE Tumor-Lyse-Syndrom und Tumor-Flare-Reaktion traten nur bei wenigen Patient:innen auf.

Häufig traten verminderte Elektrolytwerte, die als UE dokumentiert wurden, unter Mosunetuzumab auf. Hierzu gehörten Hypokaliämien und Hypomagnesiämien, welche überwiegend in milder bzw. moderater Ausprägung auftraten und i. d. R. leicht durch entsprechende Präparate kompensiert werden können. Ein ebenfalls häufig auftretendes UE war Hypophosphatämie. Hierbei handelte es sich überwiegend um asymptomatische und vorübergehende Ereignisse (40). Falls klinisch indiziert, kann mit einer Phosphatsubstitution leicht gegengesteuert werden (49). Die unter Mosunetuzumab aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhoe, welche im Allgemeinen bekannte Begleiterscheinungen onkologischer Therapien darstellen (48), wurden überwiegend als mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) eingestuft.

Insgesamt zeigt sich unter Mosunetuzumab ein erwartbares und gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patient:innen mit r/r FL. Die Therapieabbruchrate aufgrund von UE war insgesamt gering (< 5 %).

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenquellen
GO29781	Studienunterlagen (10, 44)
	Publikation (39, 40)
	Studienregistereinträge (38)

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.

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Mosunetuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit r/r FL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben (45). Unter den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erleidet die Mehrheit aller FL-Patient:innen im Lauf der Erkrankung ein Rezidiv (8, 50). Mit jedem Rezidiv nehmen die Remissionsdauer, Ansprechen auf Folgetherapien sowie die Überlebenszeit weiter ab (8, 9, 51–53). Daher besteht

speziell für dieses mehrfach vorbehandelte Patient:innenkollektiv ein großer Bedarf an neuen effektiven und gut verträglichen Therapieansätzen zur Behandlung des r/r FL.

In der nutzenbewertungsrelevanten GO29781-RP2D-Kohorte wurden insgesamt 90 Patient:innen mit einem r/r FL, die zuvor mindestens zwei systematische Therapien erhalten haben, mit einer Mosunetuzumab-Monotherapie behandelt. Im Median haben die Patient:innen bereits drei Vortherapien erhalten. Zudem war ein relevanter Anteil an Hochrisikopatient:innen eingeschlossen (Patient:innen mit Rezidiv < 24 Monate unter Erstlinientherapie: 52,2 %; doppelt-refraktäre Patient:innen: 44,4 %). Diese Hochrisikopatient:innen zeigen eine verschlechterte Prognose hinsichtlich OS und PFS sowie ein schlechteres Ansprechen auf Folgetherapien (2–9). Die Patient:innen der GO29781-RP2D-Kohorte entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Alter und Geschlecht als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS dem deutschen Versorgungskontext. Tabelle 4-68 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse in den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 4-68: Übersicht der Ergebnisse aus GO29781 (Datenschnitt 03. Januar 2022)

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
Mortalität	Gesamtüberleben	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 10 (11,1) Medianes OS (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (IRF)	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 42 (46,7) Medianes PFS (Monate); [95 %-KI]: 17,9; [10,9; n.e.]
		Tumoransprechen (IRF)
		Objektive Ansprechrates (%); [95 %-KI]: 81,1; [71,8; 87,9]
		Vollständiges Ansprechen (%); [95 %-KI]: 60,0; [49,7; 69,5]
		Partielles Ansprechen (%); [95 %-KI]: 21,1; [14,0; 30,6]
		Stabile Erkrankung (%); [95 %-KI]: 7,8; [3,8; 15,2]
		Progression (%); [95 %-KI]: 10,0; [5,4; 17,9]
		Nicht evaluierbar (%); [95 %-KI]: 0,0; [0,0; 4,1]
	Dauer des Ansprechens (IRF)	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 16 (29,6) Mediane DOCR (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [18,7; n.e.]
		Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 29 (39,7) Mediane DOR (Monate); [95 %-KI]: 22,8; [13,7; n.e.]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Schmerzen Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 42 (51,2)	

		Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 6,4; [2,2; n.e.]
		Dyspnoe Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Schlafstörungen Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Fatigue Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 36 (43,9) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 9,1; [3,3; n.e.]
		Diarrhoe Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Übelkeit und Erbrechen Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 23 (28,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [11,1; n.e.]
		Appetitverlust Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Obstipation Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
	EQ-5D VAS	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 25 (32,1) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [11,3; n.e.]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 31 (45,6) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [3,5; n.e.]
		Körperliche Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 21 (25,6) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [8,3; n.e.]
		Rollenfunktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 48 (58,5) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 3,5; [1,0; 5,7]

		<p>Emotionale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 27 (33,8) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 12,0; [6,4; n.e.]</p>
		<p>Kognitive Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 43 (53,8) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 5,1; [2,1; n.e.]</p>
		<p>Soziale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 42 (52,5) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 5,6; [1,0; n.e.]</p>
	FACT-LymS	<p>Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 14 (17,3) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]</p>
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	<p>UE (%); [95 %-KI]: 100,0; [95,9; 100,0]</p>
		<p>UE Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 68,9; [58,7; 77,5]</p>
		<p>UE Grad 3 (%); [95 %-KI]: 48,9; [38,8; 59,0]</p>
		<p>UE Grad 4 (%); [95 %-KI]: 18,9; [12,1; 28,2]</p>
		<p>UE Grad 5 (%); [95 %-KI]: 1,1; [0,2; 6,0]</p>
		<p>SUE (%); [95 %-KI]: 45,6; [35,7; 55,8]</p>
		<p>Behandlungsabbruch wegen UE (%); [95 %-KI]: 4,4; [1,7; 10,9]</p>
	Spezifische Verträglichkeit	<p>Zytokin-Freisetzungssyndrom nach ASTCT-Grad (%); [95 %-KI]: 44,4; [34,6; 54,7]</p>
		<p>Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Lee (%); [95 %-KI]: 45,6; [35,7; 55,8]</p>
		<p>Hämatologische Ereignisse (%); [95 %-KI]: 37,8; [28,5; 48,1]</p>
		<p>Hepatische Ereignisse, einschließlich DILI (%); [95 %-KI]: 13,3; [7,8; 21,9]</p>
		<p>Infektionen (%); [95 %-KI]: 51,1; [41,0; 61,2]</p>

	Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse (DI-CCNAEs) (%); [95 %-KI]: 65,6; [55,3; 74,6]
	Pneumonitis oder ILD (%); [95 %-KI]: 1,1; [0,2; 6,0]
	Tumor-Flare-Reaktion (%); [95 %-KI]: 3,3; [1,1; 9,3]
	Tumor-Lyse-Syndrom (%); [95 %-KI]: 1,1; [0,2; 6,0]
	Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (%); [95 %-KI]: 0,0; [0,0; 4,1]
<p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; DI-CCNAE: Driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event; DILI, Drug-induced liver injury; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma Subskala; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mosunetuzumab stellt als neuer, volllängen humanisierter bispezifischer Antikörper eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Therapieoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patient:innen im Anwendungsgebiet grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Durch die Zulassung von Mosunetuzumab steht Patient:innen mit r/r FL erstmals der neue Wirkmechanismus der simultanen Bindung an CD20 und CD3 zur Verfügung. Durch Mosunetuzumab werden endogene T-Zellen rekrutiert und aktiviert, um dann maligne B-Zellen zu eliminieren.

Über 80 % der stark vorbehandelten Patient:innen sprachen im Median 22,8 Monate auf die Behandlung mit Mosunetuzumab an. Bei 60,0 % der Patient:innen wurde ein kompletter Rückgang der Erkrankung beobachtet. Diese CR hielt mindestens 18,7 Monate an (mediane DOCR noch nicht erreicht). Nach 12 Monaten befanden sich noch 73,7 % und nach 24 Monaten noch 62,4 % der Patient:innen in CR. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidives ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an refraktären Patient:innen beachtenswert. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei der Hälfte der Patient:innen für 17,9 Monate verzögert. Neben der hohen Ansprechrate und der Verzögerung des Progresses konnte zudem ein positiver Trend für das OS beobachtet werden, nach 12 Monaten lag die Überlebensrate bei 93,0 % (10).

Mosunetuzumab geht bei guter Wirksamkeit einher mit einer gleichbleibenden Gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf hohem Niveau, die nicht durch aufgetretene UE beeinträchtigt wird. Die chemotherapiefreie Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Von den Patient:innen, die eine Neutropenie erfuhren, entwickelte kein:e Patient:in eine febrile Neutropenie. Der überwiegende Anteil der Neutropenien war nicht assoziiert mit schwerwiegenden Infektionen (10). CRS wurden als bekannte Klasseneffekte von

T-Zell-vermittelten Therapien in überwiegend milden und moderaten Verläufen beobachtet und waren alle reversibel.

Mit Mosunetuzumab erreicht ein Großteil der schwer vorbehandelte Patient:innen der pivotalen GO29781-RP2D-Kohorte eine tiefe und langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall. Mosunetuzumab birgt damit das Potential, eine Therapierefraktärität bei schwerst vorerkrankten Patient:innen zu durchbrechen und bedeutet für die Patient:innen einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Mosunetuzumab als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da die bekannten belastenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie hier nicht auftreten.

Basierend auf den positiven Effekten in der Mortalität und Morbidität ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil und der gleichbleibenden Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL), die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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

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

¹⁸ 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.

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

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) 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
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products; 2019.
2. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*; 33(23):2516–22, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
3. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster H, Hiddemann W et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in FL from

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

- 5,225 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*; 139(11):1684–93, 2021. doi: 10.1182/blood.2020010263.
4. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncol Ther*; 9(2):329–46, 2021. doi: 10.1007/s40487-021-00161-5.
 5. Bachy E, Cerhan JR, Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv*; 5(6):1729–32, 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
 6. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*; 24(6):1172–9, 2018. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022.
 7. Hanif A, Khan S, Torcka P, Attwood K, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Outcomes of Follicular Lymphoma (FL) with Early Progression (EP): Does Choice of Second Line Therapy Impact the Course of Disease? *Blood*; 132(Supplement 1):4156, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-117908.
 8. 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*; 184(5):753–9, 2019. doi: 10.1111/bjh.15708.
 9. Link BK, Day B-M, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*; 184(4):660–3, 2019. doi: 10.1111/bjh.15149.
 10. Roche Pharma AG. Clinical Study Report. Interim CSR Study GO29781. An open-label, multicenter, phase I/II trial evaluating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of escalating doses of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as a single agent and combined with Atezolizumab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. Report No. 1106874: Data cut-off 15-Mar-2021, August 2021 [Data on File]; 2022.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss: Version vom 23. März 2022; 2022.
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1; 2022.
 13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
 14. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des

- Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-> [aufgerufen am: 20.04.2022].
15. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
 16. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 20.04.2022].
 17. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570–6, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdm543.
 18. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*; 4(1):2, 2014. doi: 10.1186/2191-1991-4-2.
 19. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [aufgerufen am: 14.04.2022].
 20. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC cancer*; 11:353, 2011. doi: 10.1186/1471-2407-11-353.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 21. Juni 2018; 21.6.2018.
 22. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*; 9(1):106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 18.02.2021; 18.2.2021.
 24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
 25. Thompson AJ, Turner AJ. A Comparison of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*; 38(6):575–91, 2020. doi: 10.1007/s40273-020-00893-8.

26. Hinz A, Klaiberg A, Brähler E, König H-H. Der Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D: Modelle und Normwerte für die Allgemeinbevölkerung. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*; 56(2):42–8, 2006. doi: 10.1055/s-2005-867061.
27. Xu RH, Wong EL-y, Jin J, Huang H, Dong D. Health-related quality of life measured using EQ-5D in patients with lymphomas. *Support Care Cancer*; 29(5):2549–60, 2021. doi: 10.1007/s00520-020-05774-6.
28. Patrick DL, Powers A, Parisi M, Kim Y, Garcia J, Dehner C et al. Impact of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Treatment on Health-Related Quality of Life and Health Utility in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Transcend NHL 001. *Blood*; 134(Supplement_1):66, 2019. doi: 10.1182/blood-2019-127145.
29. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
30. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
31. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*; 38:125–33, 2002. doi: 10.1016/S0959-8049(01)00448-8.
32. Cella D, Webster K, Cashy J, Kutikova L, Burgess MF, Lin BK et al. Development of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Research: The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym). *Blood*; 106(11):750, 2005. doi: 10.1182/blood.V106.11.750.750.
33. Overcash J, Extermann M, Parr J, Perry J, Balducci L. Validity and reliability of the FACT-G scale for use in the older person with cancer. *American journal of clinical oncology*; 24(6):591–6, 2001. doi: 10.1097/00000421-200112000-00013.
34. 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*; 2013:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
35. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*; 112(11):2376, 2008. doi: 10.1182/blood.V112.11.2376.2376.
36. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 24.0. March 2021. URL: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_%2024_0_English.pdf [aufgerufen am: 19.05.2022].

37. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03; Stand: 14.06.2010. URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf [aufgerufen am: 19.05.2022].
38. ClinicalTrials.gov. Genentech, Inc. A Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): NCT02500407, GO29781. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500407>.
39. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Mosunetuzumab Monotherapy Is an Effective and Well-Tolerated Treatment Option for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) Who Have Received ≥ 2 Prior Lines of Therapy: Pivotal Results from a Phase I/II Study: ASH Annual Meeting and Exposition - Oral and Poster Abstracts, 2021.
40. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon S-S, Yoon DH et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. JCO:JCO2100931, 2021. doi: 10.1200/JCO.21.00931.
41. iOMEDICO AG. Tumorregister Lymphatische Neoplasien: Analyse Follikuläres Lymphom; 2022.
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Follikuläres Lymphom - Stand März 2022: Stand: März 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 20.04.2022].
43. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med; 383(14):1328–39, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
44. Roche Pharma AG. Study Protocol GO29781. An open-label, multicenter, phase I/II trial evaluating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of escalating doses of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as a single agent and combined with Atezolizumab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia.: Version 12; 11.3.2021.
45. Roche Registration GmbH. Fachinformation Lunsumio®: Stand: Juni 2022; 2022.
46. Li C-C, Bender B, Yin S, Li Z, Zhang C, Hernandez G et al. Exposure-Response Analyses Indicate a Promising Benefit/Risk Profile of Mosunetuzumab in Relapsed and Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. Blood; 134(Supplement_1):1285, 2019. doi: 10.1182/blood-2019-123961.
47. Sehn LH, Assouline S, Bartlett NL, Bosch F, Diefenbach CM, Flinn I et al. MANAGING CYTOKINE RELEASE SYNDROME (CRS) AND NEUROTOXICITY WITH STEP-UP DOSING OF MOSUNETUZUMAB IN RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL). Hematol Oncol; 37:310–1, 2019. doi: 10.1002/hon.119_2630.

48. Salvaris R, Ong J, Gregory GP. Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas. *J Pers Med*; 11(5), 2021. doi: 10.3390/jpm11050355.
49. Pfeilschifter J. Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels: In: *Medizinische Therapie 2007/2008*; ISBN: 978-3-540-48554-4. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
50. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. *Ann Lymphoma*; 5:14, 2021. doi: 10.21037/aol-21-1.
51. 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.*; 10(7):74, 2020. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
52. 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*; 99(7):1595–604, 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04025-2.
53. Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR et al. Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood*; 128(22):2955, 2016. doi: 10.1182/blood.V128.22.2955.2955.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Nicht zutreffend

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

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 Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 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 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Ausführliche Angaben zur in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie GO29781 können dem zugehörigen Studienbericht entnommen werden.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für GO29781

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Phase I/II-Studie ist eine Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie und untersucht den Wirkstoff Mosunetuzumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit Atezolizumab bei Patient:innen mit rezidivierenden oder refraktären (r/r) hämatologischen Krebserkrankungen, bei denen eine CD20-Expression zu erwarten ist, wie z. B. B-Zellen Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder chronische lymphatische Leukämie (CLL).</p> <p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <p>Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL.</p> <p>Bestimmung der maximal tolerierte Dosis (MTD, Maximum tolerated dose) und der dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) von Mosunetuzumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL.</p> <p>Ermittlung der empfohlenen Phase II-Dosis und des Zeitplans für die Verabreichung von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab auf Basis der Verträglichkeit, PK und pharmakodynamischen Daten bei Patient:innen mit r/r-NHL und CLL</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Mosunetuzumab in einem Step-up-Dosierungsschema in Zyklus 1 als Einzelwirkstoff (Gruppe B) und in Kombination mit Atezolizumab (Gruppe E) bei Patient:innen mit r/r diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma) und transformiertem follikulären Lymphom (FL), sowie bei Patient:innen mit r/r FL, bestimmt anhand des Vollständigen Ansprechens (CR, Complete response) gemessen durch eine unabhängige Prüfstelle (IRF, Independent review facility) gemäß der Standard-Kriterien für das NHL-Ansprechen.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <p>Bewertung des Auftretens von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, anti-drug antibody) gegen Mosunetuzumab und Atezolizumab (bei kombinierter Gabe mit Mosunetuzumab) und deren Zusammenhang mit klinisch relevanten Ergebnissen.</p> <p>Wenn die Bewertung der Wirksamkeit von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab wie oben beschrieben kein primäres Ziel ist, soll eine vorläufige Bewertung der Anti-Tumoraktivität von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL erfolgen.</p>

		<p>Bewertung der Auswirkungen von behandlungs- und krankheitsbezogenen Symptomen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, Health-related quality of Life) und den Gesundheitszustand nach dem European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) Subskala und dem EuroQol 5 Dimensionen-5 Level (EQ-5D-5L) in der NHL-Expansionskohorte.</p> <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation des Zusammenhanges zwischen der Mosunetuzumab-Exposition und pharmakodynamischen Biomarkern als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf die Werte des zirkulierenden Zytokinspiegels sowie die Anzahl und den Aktivierungszustand der T-Zellen - Vorläufige Erhebung von Biomarker, die als mögliche Prädiktoren für die Anfälligkeit bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) nach der Verabreichung von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Atezolizumab fungieren können - Vorläufige Erhebung von Biomarkern, die als Prädiktoren für die Antitumoraktivität von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab fungieren können - Durchführung einer vorläufigen Bewertung von Biomarkern, die als Prädiktoren für die immunmodulatorische Aktivität von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab wirken könnten - Durchführung einer vorläufigen Bewertung des Ansprechens auf Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab in verschiedenen klinischen und biologischen prognostischen Untergruppen von NHL und CLL - Durchführung einer vorläufigen Bewertung des Status der minimalen Resterkrankung (MRD, minimal residual disease) nach der Behandlung mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab - Durchführung einer vorläufigen Bewertung der erneuten Behandlung mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Atezolizumab, unter Verwendung der selben Studienbehandlung bei Patient:innen, die zunächst ein CR erreicht, anschließend aber einen Rückfall erlitten haben - Durchführung der vorläufigen Bewertung einer erneuten Behandlung mit Mosunetuzumab in Kombination mit Atezolizumab bei Patient:innen, die unter Mosunetuzumab-Behandlung eine PD erlitten haben
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - Durchführung der vorläufigen Bewertung der Wirksamkeit von Tocilizumab (Actemra/RoActemra) bei Symptomen eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine release syndrome) nach der Behandlung mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff, sowie in Kombination mit Atezolizumab - Durchführung einer vorläufigen Bewertung der Pharmakokinetik nach der Verabreichung von Mosunetuzumab in subkutaner (s.c.) Form im Vergleich zur intravenösen (i.v.) Verabreichung <p>Statistische Hypothese</p> <p>Die statistische Hypothese findet sich unter 3a, im Anschluss an die Beschreibung der einzelnen Studienkohorten.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine laufende multizentrische, offene und nicht-randomisierte Phase I/II-Studie. Die Studie beinhaltet fünf Gruppen, welche im Folgenden mit dem jeweiligen Zuteilungsverhältnis, der jeweiligen Verabreichungsform, sowie Medikation dargestellt werden.</p> <p>Dosis-Eskalation</p> <p>Die Dosis-Eskalationsstufe wurde erstellt, um die Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Mosunetuzumab mittels i.v. oder s.c. Verabreichung zu erheben. Es gibt bis zu fünf Dosis-Eskalationsgruppen.</p> <p>Einzelne Gruppen:</p> <p>533 Patient:innen wurden rekrutiert. Die Summe der Patient:innen in den einzelnen Behandlungsgruppen entspricht mit 532 nicht der Anzahl der rekrutierten Patient:innen, da ein:e Patient:in keiner Gruppe zugeordnet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: nicht fraktionierte einmalige Eskalations-Dosis mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff – i.v.-Injektion (N = 33) • Gruppe B: Step-up-Eskalation mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff – i.v.-Injektion • (N = 409) • Gruppe D: nicht fraktionierte einmalige Eskalations-Dosis mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff – sc-Injektion (N = 48) • Gruppe E: Step-up-Eskalation mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff bei paralleler Verabreichung von Atezolizumab ab Zyklus 2, sowie Expansion– i.v.-Injektion (N = 31) • Gruppe F: Step-up-Eskalation mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff – s.c.-Injektion (N = 11)

		<p>→ Gruppe C: keine Patientenrekrutierung, daher aus dem Studienprotokoll gestrichen</p> <p>Darüber hinaus erfolgen weitere Unterteilungen der einzelnen Gruppen in patientenspezifische Kohorten mit folgenden Indikationen: r/r FL; r/r DLBCL; Transformierte FL (trFL); r/r Mantelzelllymphom (MCL) und r/r Richter-Transformation.</p> <p>Die Expansionsphase dient im Anschluss zur Dosis-Findungs-Phase zur zusätzlichen Datengewinnung zur Sicherheit, Verträglichkeit, PK und klinischen Wirksamkeit bei mehrfachen Behandlungen bis hin zur MTD.</p> <p>Eine Dosisescalation bei einem:r Patient:in ist in Gruppe B und F ab dem 3. Zyklus, in Gruppe E ab dem 4. Zyklus möglich. Die Atezolizumab-Dosis bleibt in Gruppe E allerdings immer gleich. Sollten anschließend in der nächsthöheren Dosierung innerhalb eines Zyklus keine UE auftreten, kann gleich mit einer weiteren Dosiserhöhung im darauffolgenden Zyklus begonnen werden. Diese Dosissteigerung bei dem:r gleichen Patient:in soll immer in Abstimmung mit dem Sponsor und dem Prüfarzt nach Zustimmung des Monitors erfolgen.</p> <p>Ursprünglich war geplant Patient:innen mit CLL in die Studie einzubeziehen, jedoch wurden zum Zeitpunkt des Clinical cut-off date (CCOD) keine entsprechenden Patient:innen rekrutiert.</p> <p><u>Statistische Hypothese</u></p> <p>Folgende Hypothese wurde mit einem zweifachen statistischen Test auf einem Signifikanzlevel von 5 % in jeder der Kohorten des r/r DLBCL und transformierten Follikuläres Lymphom (FL)-Kohorten in Gruppe B der RP2D und Gruppe E RP2D bezüglich des CR getestet:</p> <p>H_0: CR-Rate = 20 %; H_A: CR-Rate \neq 20%</p> <p>Für die r/r FL Expansionskohorten in Gruppe B RP2D und Gruppe E RP2D, wurde folgende Hypothese auf dem 0,05 Signifikanzlevel getestet:</p> <p>H_0: CR-Rate = 14 %; H_A: CR-Rate \neq 14 %</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 23.04.2015 (Version 1) wurde insgesamt elfmal verändert.</p> <p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (Version 2) vom 13.08.2016</p> <p>Das Protokoll wurde geändert um zur Minimierung der mit Mosunetuzumabpotenziell vorhandenen Toxizität beizutragen. Folgendes Vorgehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Verabreichung von BTCT4465A in einem zweistufigen fraktionierten Zyklus-1-Dosierungsschema Vorbehandlung mit einer Einzeldosis Obinutuzumab (Gazyvo/Gazyvaro) vor Beginn der nicht-fraktionierten Gabe von BTCT4463A. <p>Zusätzlich: Nach der Identifikation des RP2D in der Gruppe B und/oder C erfolgt eine Bewertung der klinischen Wirksamkeit</p>

		<p>von BTCT4465A in den indikationsspezifischen Expansionskohorten.</p> <p>Amendment 2 (Version 3) vom 24.02.2017</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um zusätzliche Strategien zur Risikoüberwachung und -reduktion einzubeziehen. Die Meldepflicht für UE nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments wurde geändert, sodass die UE bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder dem Behandlungsbeginn mit einem anderen Krebsmedikament, je nachdem was früher eintritt, gemeldet werden müssen. Darüber hinaus war es möglich, dass Expansionskohorten vor der Ermittlung der empfohlenen Phase II-Dosis mit Dosen, die sich bereits als sicher und klinisch wirksam erwiesen haben, behandelt werden konnten.</p> <p>Amendment 3 (Version 4) vom 14.06.2017</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um das Studiendesign zu modifizieren, einschließlich der Kohorten, der Behandlungszyklen sowie -kriterien (z. B. ging die Dosis-Eskalation für Gruppe A nicht über 2,8 mg hinaus, Gruppe C wurde entfernt, Gruppe E wurde um Dosis-Eskalations- und Expansionskohorten erweitert). Des Weiteren wurde eine IRF für die Prüfung der radiologischen Befunde eingerichtet. Die primären Studienziele wurden dahingehend geändert, dass sie die Wirksamkeitsbewertung bei r/r-DLBCL/trFL-Patient:innen der Gruppe B einschließen, gemessen anhand der CR, bewertet von der IRF anhand der NHL-Kriterien.</p> <p>Amendment 4 (Version 5) vom 05.10.2017</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um das Studiendesign zu modifizieren. So wurden Methoden initiiert, die zur Linderung von behandlungsbedingten UE, sowie zur Sicherheitsüberwachung und zur Erstellung eines Plans zur Beschwerdenlinderung dienen sollen. (Gruppe D wurde hinzugefügt, um die Sicherheit, PK und vorläufige Wirksamkeit von Mosunetuzumab bei subkutaner Verabreichung zu bewerten. Auch die DLT aufgrund behandlungsbedingter Neutropenie, Symptomen CRS usw. soll beurteilt werden.)</p> <p>Amendment 5 (Version 6) vom 27.11.2017</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um das Studiendesign zu modifizieren. So sollen zusätzliche Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit, PK und klinischer Wirksamkeit erhoben werden, um den Plan zur Sicherheitsüberwachung zu ergänzen. Die primären Studienziele wurden dahingehend geändert, dass sie die Bewertung der Wirksamkeit bei r/r FL-Patient:innen der Gruppe B, gemessen anhand der CR bewertet von der IRF anhand der NHL-Kriterien, umfassen. Darüber hinaus wurde die Expansionskohorte der NHL-Patient:innen um eine Bewertung der Patient:innenberichteten Outcomes (PRO) erweitert.</p>
--	--	--

		<p>Amendment 6 (Version 7) vom 16.08.2018</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um den Plan zur Überwachung der Sicherheit, sowie Verfahren hinsichtlich der Erfassung und Meldung von UE basierend auf den bislang erhobenen klinischen Daten zu ändern (z. B. wurden die Anzahl der Patient:innen aktualisiert, die DLT-Kriterien wurden auf Basis gesammelter Evidenz angepasst, die Ein- und Ausschlusskriterien wurden in einigen Bereichen spezifiziert, die mit Mosunetuzumab in Zusammenhang stehenden Risiken wurden unterteilt in bekannte Risiken [CRS] und potenzielle Risiken [Immunogenität, Tumorschübe], Anforderungen an die Berichterstattung und das Management von infusionsbedingten Reaktionen/CRS, die möglicherweise nicht voneinander zu unterscheiden waren, wurden geändert, Leitlinien für die Behandlung neurologischer Ereignisse wurden hinzugefügt, die Liste der a priori definierten Ereignisse von speziellem Interesse (AESIs) wurde aktualisiert. Leitlinien für die Tocilizumab-Gabe bei schweren oder lebensbedrohlichen CRS wurden hinzugefügt. Umstrukturierungen des internen Sicherheitskomitees in ein internes Überwachungskomitee [IMC]). Fluorodeoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)/Computertomographie (CT)-Bildgebung wurden zur Beurteilung der Tumorlast bei FDG-aviden Lymphomen verpflichtend eingeführt. Konventionelle CT-Scans sind für nachfolgende Bildgebungszeitpunkte bei Lymphomen anzuwenden, die sich beim Screening als nicht FDG-avid erweisen oder eine variable FDG-Aufnahme aufzeigen.</p> <p>Amendment 7 (Version 8) vom 23.10.2018</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um aktualisierte Informationen zur Anwendung und zur Klarstellung bezüglich der Fahrverbote zu liefern (Reduktion der Fahrverbote von 28 Tagen nach der letzten BTCT5565A-Dosis auf die Zyklen 1-3, abgesehen von Ausnahmen, wie der Entwicklung schwerwiegender neurologischer UE in diesem Zeitraum).</p> <p>Amendment 8 (Version 9) vom 30.01.2019</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um die Patientenpopulation für die FL-Expansionskohorte zu ändern (um Daten von Patient:innen mit höherem ungedecktem medizinischen Bedarf zu erhalten), und um eine Ausnahme für die Dosissteigerung während der Dosis-Eskalationsphase vorzunehmen und den Zeitplan für die Untersuchungen zu aktualisieren (z. B. Streichung des MMSE-Tests). Es wurde klargestellt, dass FDG-PET und CT-Scans in diagnostischer Qualität beim Screening notwendig sind, um das Ansprechen von Lymphompatient:innen während der Studienbehandlung zu beurteilen (Unterscheidung zwischen FDG-avid/nicht FDG-avid wurde gestrichen). Es wurde hinzugefügt, dass bei der Nachbeobachtung nach der Behandlung CT-Scans mit oder ohne PET-Scans für diese Patient:innen verwendet werden können.</p> <p>Amendment 9 (Version 10) vom 26.09.2019</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um die Fahrbeschränkungen zu aktualisieren (Einschränkung der Fahrbeschränkung von allen</p>
--	--	--

		<p>Patient:innen auf Patient:innen mit einer Kombination aus aggressivem NHL-Subtyp und abnormalem C-reaktivem Protein (CRP) beim Screening. Reduktion der Fahrbeschränkung von der Dauer der ersten 3 Zyklen auf die ersten 2 Zyklen). Hinzufügen einer Richter-Transformationskohorte zu Gruppe B der Dosis-Expansionskohorte (basierend auf einem höheren ungedeckten medizinischen Bedarf). Aktualisierung der Risikoinformationen auf Basis der Prüfarztbroschüre zu Mosunetuzumab (BTCT 4465A). Aktualisierung der Anforderungen einer Corticosteroid-Prämedikation (optional für Zyklus 3 und für weitere Patient:innen in Gruppe B nach Beurteilung durch den Prüfarzt). Änderung des Protokolls dahingehend, dass die Wirksamkeit als primäres Studienziel hinzugefügt wurde.</p> <p>Amendment 10 (Version 11) vom 13.05.2020</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um eine neue Behandlungsgruppe F (Mosunetuzumab, das subkutan als Einzelwirkstoff in einem Step-up-Dosierungsschema des Zyklus 1 verabreicht wird) aufzunehmen. So sollten die Empfehlungen für die Corticosteroid-Prämedikationen für die s.c. verabreichten Gruppen (Gruppe D und F) aktualisiert werden und Empfehlungen für die Behandlung bzw. Linderung von CRS getroffen werden. Darüberhinaus erfolgte eine Aktualisierung des Untersuchungsplans der wesentlichen Laboruntersuchungen zur Behandlung des CRS mit Tocilizumab, um klarzustellen, dass Proben für Zytokine und IL-6 pharmakodynamische Marker aus dem Serum und nicht aus dem Plasma bestimmt werden sollen. Außerdem wurde klargestellt, dass aufgrund der COVID-19-Pandemie Telefonskripte zur Erhebung von PRO-Daten verwendet werden können, wenn die Patient:innen den Studienort für die geplante Erhebung nicht aufsuchen können.</p> <p>Amendment 11 (Version 12) vom 12.03.2021</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um die Studienphase zu aktualisieren, sowie die bei Studienbeginn bestehende Beschränkung für das Führen von Fahrzeugen und die Ausübung gefährlicher Tätigkeiten aufgrund neurologischer Risiken aufzuheben. Die Anzahl der Patient:innen für Gruppe F, FL und DLBCL der Expansionskohorte wurde erhöht und Pneumonitis sowie ILD wurden in die AESI für Mosunetuzumab aufgenommen. Die Vorgaben für die Berichterstattung über CRS wurden angepasst. Die Studie wurde von einer Phase I/Ib Studie umklassifiziert in eine Phase I/II Studie, um den Gesamtumfang der Studie, das Studienziel zur Untersuchung von Sicherheit, Wirksamkeit und PK des RP2D in den Expansionskohorten mit bestimmten NHL-Histologien zu untersuchen.</p> <p>Amendment 12 (Version 13) vom 16.07.2021</p> <p>Das Protokoll wurde an die Änderungen in der aktuellen Fassung der Prüfarztbroschüre angepasst. Eine Wiederholungsbehandlung darf im Ermessen des:r Prüfarztes:in über einen Zeitplan von 8 bis 17 Zyklen verabreicht werden. Der Wortlaut des medizinischen Monitors wurde hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien entfernt. Der Beobachtungszeitraum für subkutane Injektionen sowie Zugangsoptionen für eine i.v.-</p>
--	--	---

		<p>Behandlung in der Kohorte mit subkutanen Behandlungen wurden aktualisiert. Leitlinien für die gleichzeitige Verabreichung von COVID-19-Impfstoffen wurden ergänzt. Die Anwendung von Probengewinnung Durchflusszytometrie (FACT, fluorescent-activated cell sorting) für die Nachbeobachtungsphase wurde modifiziert. Es wurde definiert, dass nur ein UE von Grad 4, welches mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde, zu einer Behandlungsunterbrechung führen sollte. Ausnahmen können in Vereinbarung mit dem medizinischen Monitor unter Berücksichtigung des patientenspezifischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und Risikominderungsmaßnahmen getroffen werden.</p> <p>Amendment 13 (Version 14) vom 04.11.2021</p> <p>Das Protokoll wurde in erster Linie geändert, um die Richtlinien zu Risiken und zum Management von Atezolizumab an die neueste Atezolizumab-Prüfarztbroschüre anzupassen. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung für die gleichzeitige Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen wurden hinzugefügt. Es wurden Klarstellungen bzw. Änderungen im Wortlaut bei den Zuständigkeiten, Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlungsbiopsien, untersagten Therapien, Blutparameterbestimmungen, Berichten zu UE und Datenerhebungen in der Nachbeobachtungsphase vorgenommen. Weiterhin gab es Änderungen zur Kortikosteroidprophylaxe, Durchführungen von zentralen Knochenmarksbiopsien und –aspiraten und Zeitpunkten von Blutparameterbestimmungen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Alle Patient:innen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung • Alter \geq 18 Jahre • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status von 0 oder 1 • Für Patient:innen mit histologisch nachgewiesenen hämatologischen Malignome (vermutlich CD20-Antigen aufweisend), mit vorheriger systemischer Behandlung mit Rückfall oder ohne Ansprechen auf eine vorherige systemische Therapie. Bei fehlenden alternativen Therapieformen (z. B. Standard-Chemotherapie, autologe Stammzelltransplantation [SCT], chimeric antigen receptor modified T-cell therapy [CAR-T]): <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis-Eskalation: <p>FL Grad 1-3b; Marginalzonen-Lymphom (inkl. nodal, extranodal, splenisch), transformiertes indolentes NHL, Richter-Transformation, DLBCL, primäres mediastinales B-Zell-Lymphom, kleines lymphatische Lymphom oder MCL</p>

		<p>Patient:innen mit Richter-Transformation und absoluter Lymphozytenzahl von $\geq 5000/\mu\text{L}$ wurden nicht in die NHL Dosis-Eskalations-Gruppe aufgenommen</p> <p>Patient:innen mit Diagnose Burkitt-Lymphom oder lymphoplasmatisches Lymphom wurden nicht mit in die Studie aufgenommen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis-Expansion: <p><u>FL-Kohorte:</u> Grad 1-3a FL, mangelndes Ansprechen oder Rückfall nach min. zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien und vorheriger Behandlung mit anti-CD20 Therapie und einem Alkylans</p> <p><u>DLBCL/trFL-Kohorte:</u> Patient:innen mit Rückfall nach min. zwei vorangegangenen systemischen Therapien (inkl. min. einer anthrazyklinhaltigen und einer anti-CD20 Therapie)</p> <p>Transformierte FL durfte in DLBCL-Kohorte aufgenommen werden, vorausgesetzt es liegt ein Rückfall oder mangelndes Ansprechen gegenüber den Standardtherapien vor</p> <p><u>MCL-Kohorte:</u> Patient:innen mit Rückfall oder mangelndem Ansprechen auf vorangegangene Behandlung mit Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor mit therapeutischer Dosis</p> <p><u>Richter-Transformationskohorte:</u> Patient:innen mit Rückfall oder mangelndes Ansprechen auf min. eine vorangegangene systemische Behandlung mit Anthrazyklin und anti-CD20-Therapie</p> • Ausschließlich NHL-Patient:innen: min. zweidimensional messbare Läsion ($> 1,5$ cm der größten Ausprägung bei nodal, oder $> 1,0$ cm bei extranodal, anhand Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie) • Laborwerte: <p>Leberfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ≤ 3 x die Obergrenze des Normalwertes (ULN, Upper limit of normal) ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ULN; Patient:innen mit Gilbert-Syndrom und Gesamtbilirubin-erhöhung mit erhöhtem indirekten Bilirubin wurden eingeschlossen <p>Hämatologische Funktion</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ohne Transfusion in den vorangegangenen 14 Tagen vor der ersten Mosunetuzumab-Dosis
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrophilenzahl $\geq 1000/\text{mm}^3$ ○ Gesamthämoglobin ≥ 10 g/dl ohne Transfusion in den vorangegangenen 21 Tagen vor der ersten Mosunetuzumab-Dosis ○ Patient:innen, die hämatologischen Kriterien aufgrund von NHL/CLL und/oder krankheitsbedingten Zytopenien nicht erfüllen, können nach Absprache mit in die Studie aufgenommen werden ○ Serumkreatinin \leq ULN oder das geschätzte Kreatinin $\text{CL} \geq 60$ ml/min nach der Cockcroft-Gault-Methode oder anderen Standardmethoden <ul style="list-style-type: none"> ● Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zum Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr oder alternativ Verwendung von Verhütungsmethoden, die mit < 1 % pro Jahr versagen; Einverständnis während, sowie min. 3 Monate nach der letzten Dosis Mosunetuzumab und ggf. Tocilizumab, sowie ggf. 5 Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab, je nach längerem Zeitraum, von der Spende von Eizellen abzusehen. ● Männer: Zustimmung zum Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr oder alternativ Verwendung von Kondomen; Einverständnis zum Verzicht der Samenspende. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Schwangere oder Stillende, oder Patientinnen, die beabsichtigen im Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Mosunetuzumab und ggf. Tocilizumab-Gabe, bzw. 5 Monate nach der letzten Atezolizumab-Gabe schwanger zu werden ● Verwendung eines monoklonalen Antikörpers, Radioimmunkonjugats oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugats innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe ● Vorherige Behandlung mit systemischen Immuntherapeutika an deren Wirkmechanismen T-Zellen beteiligt sind, einschl. Zytokintherapie und anti-CTLA-4, anti-PD-1 und anti-PD-L1-Antikörper, innerhalb von 12 Wochen oder fünf Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem was kürzer war) vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe ● Behandlung mit einem Chemotherapeutikum oder anderen Krebsmedikament innerhalb von 4 Wochen oder fünf Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem was kürzer war) vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe ● Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe; Bei Strahlentherapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe muss min. eine messbare Läsion außerhalb des
--	--	---

		<p>Bestrahlungsfeldes vorhanden sein. → Patient:innen mit einer messbaren Läsion, die zuvor bestrahlt wurde, aber anschließend fortgeschritten ist, dürfen teilnehmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autologe SCT in den letzten 100 Tagen vor der ersten Mounetuzumab-Gabe • Vorherige Behandlung mit CAR-T-Therapie im Zeitraum von 30 Tagen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe • Aktuelle Eignung für autologe SCT bei Patient:innen mit r/r DLBCL oder r/r transformierten FL • Vorherige allogene SCT • Vorherige Organtransplantation • Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen, wie Myokarditis, Pneumonitis, Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, vaskuläre Thrombose in Kombination mit dem Antiphospholipid-Syndrom, Wegenersche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis • Patient:innen mit Makrophagenaktivierungssyndrom/hämophagozytärer Lymphohistiozytose • Patient:innen mit progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie-Vorgeschichte • Vorgeschichte zu schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen auf monoklonale Antikörpertherapie (oder rekombinante antikörperbezogene Fusionsproteine) • Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung, die die Compliance oder Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnte • Aktuell oder zurückliegendes Zentralnervensystem (ZNS)-Lymphom • Aktuelle oder zurückliegende ZNS-Erkrankungen, wie Schlaganfall, Epilepsie, ZNS-Vaskulitis oder neurodegenerative Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Zulassung von vom Prüfer:in beurteilten Patient:innen mit Schlaganfall in der Vorgeschichte, die in den letzten 2 Jahren weder einen Schlaganfall noch eine transitorische ischämische Attacke erlitten haben ○ Patient:innen mit Epilepsie, die in den vergangenen 2 Jahren anfallsfrei waren und kein Antiepileptika erhielten, waren nur in den Expansionskohorten zugelassen • Spezifische kardiovaskuläre Erkrankungen, wie New York Heart Association Klasse III oder IV, Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris • Aktive Lungenerkrankungen
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte aktive bakterielle, virale, mykobakterielle, parasitäre, pilzbedingte oder andere Infektionen (Abgesehen von Nagelpilz) bei Studienbeginn oder eine andere schwerwiegende Infektion, die eine i.v.-Behandlung mit Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe erfordert • Aktive chronische Epstein-Barr-Virus-Infektion • Größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe → spezielle Verfahren, wie Tumorbiopsien, etc. waren erlaubt • Positive serologische oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) – Testergebnisse für akute oder chronische Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) → Patient:innen deren HBV-Infektionsstatus nicht mittels serologischer Tests bestimmt werden konnte, mussten einen negativen PCR Test aufweisen, um teilnehmen zu können • Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion → Patient:innen mit HCV-Antikörpernachweis mussten einen negativen PCR Test aufweisen, um teilnehmen zu können • Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wird von der Firma Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech, Inc durchgeführt.</p> <p>Die Studie der Gruppen A und B (Mosunetuzumab als Monotherapie, IV) wurde in 46 Studienzentren in 7 Ländern durchgeführt. (CCOD: 15.03.2021)</p> <p>Gruppe A: Vereinigte Staaten (25), Korea (7), Kanada (1) → n=33</p> <p>Gruppe B: Vereinigte Staaten (185), Australien (76), Kanada (59), Korea (50), Spanien (29), Deutschland (7), Vereinigtes Königreich (4) → n = 410</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe A (n = 33): acht Dosisescalationsgruppen mit fester Dosis i.v. (A1-A8), höchste Dosis in Gruppe A8 mit 2,8 mg Mosunetuzumab (i.v.-Monotherapie), angefangen mit 50 µg. Die Dosisescalation ist abhängig von klinischen Beobachtungen, erfolgt in einzelnen Patientenkohorten und mit Dosissteigerungen von 300 % zur vorherigen Dosis, bis zum Auftreten einer der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLT oder Grad ≥ 2 UE, welcher nicht auf eine andere Ursache zurück zu führen ist • Anstieg des IL-6-Spiegels im peripheren Blut um > 2- fache über den Ausgangswert über einen Wert von 125 pg/ml oder einen 5-fachen Anstieg des IL-6-Spiegels, welcher nicht auf eine andere Ursache zurück zu führen ist • Eskalation erreicht eine Dosis von 2 mg • Überprüfung der Daten durch den IMC ergibt Sicherheitsbedenken, welche eine niedrigere Dosis rechtfertigen

		<p>So lange keine DLT aufgetreten ist, wird bei Eintritt einer der genannten Kriterien eine Dosisänderung vorgenommen. Folgende Vorgehensweisen werden angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis-Eskalationskohorten werden von Ein-Patient:innen-Kohorten zu Kohorten von min. drei Patient:innen nach einem Standard 3+3-Eskalations-Design angepasst • Das Steigerungsintervall liegt bei $\leq 100\%$ der vorangegangenen Dosis <p>Basierend auf den gesammelten Daten wurde die Rekrutierung in Gruppe A gestoppt. Die nachfolgenden Patient:innen, die mit Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff behandelt werden, werden in die Dosis-Eskalationsgruppe B und D aufgenommen.</p> <p>Gruppe B (n = 410): Step-up Mosunetuzumab-i.v.-Monotherapie in Eskalations- und Expansionsphase</p> <p>Gruppe B (n = 410)</p> <ul style="list-style-type: none"> • B1-B6 (0,4/1,0/2,8 mg bis 1/2/9 mg); B8- B10: (1/2/20 mg, 1/2/27 mg, 1/2/40,5 mg) Dosiseskalation und –expansion (n = 116) • B7: (1/2/13,5 mg) Dosiseskalation und –expansion (n = 77) • B11 (1/2/60 mg) Dosis-Eskalation (n = 3) • B11 (RP2D): (1/2/60/30 mg) Dosisexpansion (n = 214) <ul style="list-style-type: none"> ○ FL-Patient:innen: n = 90 ○ DLBC/trFL: n = 88 ○ MCL: n = 25 ○ Richter-Transformation: n = 10 <p><u>Dosiseskalation Gruppe B</u></p> <p>Die Anfangsdosis für Zyklus 1 ist 50 % höher als die höchste Dosis der Gruppe A in Zyklus 1. Die Dosis-Eskalation erfolgt nach einem Standard 3+3-Design. Der Sponsor kann die Dosiseskalation stoppen oder modifizieren, wenn er dies auf Basis der vorliegenden Daten als sinnvoll erachtet. Steigerungen der Dosis bis zu 10 % der vorherigen Stufe können vom IMC basierend auf der Gesamtheit der vorliegenden Daten empfohlen werden. Treten bei $> 3\%$ (min. 3) Patient:innen $UE \geq 2$ ein, die auf Mosunetuzumab zurück zu führen sind, so treten entsprechende Maßnahmen zur Gegenregulation in Kraft. Jede kumulative Dosis des jeweiligen Behandlungsintervalls wird bei der darauffolgenden Eskalationsstufe um weniger als 100 % erhöht. Jede korrespondierende Stufe wird bei der nachfolgenden Dosisstufe um weniger als 100 % erhöht. Ausnahme davon: erster Zyklus->Erhöhung von 0,4 mg auf 1mg damit die kumulative Dosissteigerung weniger als 100 % beträgt. Tritt bei einem der ersten 3 Patient:innen ein DLT ein, wird die Kohorte auf 6 erweitert. Bevor eine Entscheidung bzgl. der Dosiseskalation getroffen wird, werden alle Patient:innen hinsichtlich einer DLT bewertet. Die kumulative MTD wird definiert als die höchste kumulative Dosis des Zyklus 1, die bei</p>
--	--	---

		<p>≥ 17 % (min. 6) der Patient:innen zu DLT im Zeitraum ab Beginn der Mosunetuzumab-Gabe zu DLT geführt hat.</p> <p><u>Dosis-Expansion Gruppe B (Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff bei NHL-Patient:innen)</u></p> <p>Die Dosis-Expansion soll zusätzliche Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit, PK und vorläufige Daten zur klinischen Wirksamkeit mit Dosen in Höhe bis MTD/MAD liefern. Die Mosunetuzumab-Dosis in der Expansionsphase liegt niemals über der zuvor in der Eskalationsphase als MTD deklarierten Dosis. Patient:innen, die eine akzeptable Sicherheit und einen nachweisbaren klinischen Nutzen aufweisen, können Mosunetuzumab weiterhin alle 21 Tage für maximal 8 bis 17 Zyklen erhalten bis eine PD oder inakzeptable Toxizität verzeichnet wird, je nachdem was früher eintritt. Es erfolgen weiterhin Beurteilungen zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. Auch zusätzliche Untersuchungen nach der letzten Behandlungsdosis für Patient:innen, die die Behandlung aus anderen als den genannten Gründen abgesetzt haben, erfolgen. Patient:innen, die die Behandlung abgeschlossen haben, erhalten weiterhin Tumorbeurteilungen bis zum Fortschreiten der Erkrankung und werden für eine erneute Behandlung mit Mosunetuzumab in Betracht gezogen.</p> <p>Gruppe D</p> <p>Die Dosiseskulation erfolgt unabhängig von Gruppe B. Die Dosis-Eskalation erfolgt nach einem Standard 3+3-Design. Die erste Mosunetuzumab Dosis beträgt 1,6 mg, eine Dosis, die zuvor in Gruppe A geprüft wurde und sich als sicher und verträglich erwiesen hat. Der DLT-Bewertungszeitraum erstreckt sich von Tag 1 bis Tag 21 von Zyklus 1. Die Dosiseskulation wird fortgesetzt, bis MTD oder MAD ermittelt sind. Auf Basis vorläufiger PK-Daten kann der IMC Dosissteigerungen basierend auf den vorliegenden Gesamtdaten bis zur maximalen Dosis von Mosunetuzumab in Zyklus 1 von Gruppe B empfehlen. Entwickelt ein:e Patient:in inakzeptable lokale Toxizitäten an der Injektionsstelle, kann eine Umstellung des:r Patient:in auf i.v.-Verabreichung nach dem Schema der Gruppe B erfolgen.</p> <p>Gruppe E</p> <p><u>Dosis-Eskalation Gruppe E</u></p> <p>Die Dosis-Eskalation von Gruppe E wird durchgeführt, wenn die entsprechende Kohorte in Gruppe B die Dosis-Eskalation von Zyklus 1 der DLT-Bewertungsphase durchlaufen und sich in Zyklus 2 als sicher und verträglich erwiesen hat basierend auf der IMC-Prüfung. Die Dosierungen von Mosunetuzumab in Zyklus 1 an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 entsprechen denen der entsprechenden Kohorte in Gruppe B. Die höchste Dosis in Zyklus 2 von Gruppe E darf den höchsten Wert der Dosis von Tag 15 in Zyklus 1 nicht überschreiten. Die Verabreichung erfolgt i.v. als Einzelwirkstoff nach Stufenschema, wie in Gruppe B beschrieben. Beginnend mit Zyklus 2 Tag 1 jedes folgenden Zyklus, wird Atezolizumab am selben Tag wie Mosunetuzumab</p>
--	--	--

		<p>verabreicht. Die verabreichte Dosis Mosunetuzumab entspricht hierbei der Dosierung von Zyklus 1 Tag 15. Zunächst wird Mosunetuzumab verabreicht, mit mindestens einer Stunde Abstand erfolgt die Gabe von Atezolizumab. In Zyklus 2 ist die Gabe mit ± 1 Tag Abstand zum berechneten Tag möglich. Ab Zyklus 3 ist die Verabreichung ± 2 Tage nach dem geplanten Datum möglich. Der DLT-Bewertungszeitraum erstreckt sich von Zyklus 2 Tag 1 bis Tag 21. Bei Eintritt behandlungsbedingter Toxizität in Zyklus 1, die nicht vollständig zurückgeht, wird dem:r Patient:in bzgl. der Dosis-Eskalationsentscheidung und der MTD-Bestimmung, als nicht auswertbar betrachtet und durch eine:n andere:n Patient:in mit gleichem Dosislevel und Behandlungsplan ersetzt. Der DLT-Bewertungszeitraum erstreckt sich von Zyklus 2 Tag 1 bis 21. Die Dosiseskulation in Gruppe E wird entsprechend der Kohorte in Gruppe B fortgesetzt, wenn sich Zyklus 2 nach der Überprüfung durch den IMC als sicher und verträglich erwiesen hat. Die Dosiseskulation in Gruppe E folgt den Regeln der Gruppe B. Eine Dosiserhöhung kann vom IMC kann unter dem Einbezug vorliegender Daten zur Sicherheit empfohlen werden, solange die empfohlene Dosis nicht mehr als eine Dosisstufe unter der Höchstdosis für Mosunetuzumab in Gruppe B liegt. Die MTD ist definiert als die höchste Dosis des Zyklus 2, die bei $< 17\%$ (min. 6) der Patient:innen zu DLTs führt.</p> <p><u>Dosis-Expansion Gruppe E (Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff bei NHL-Patient:innen)</u></p> <p>Patient:innen, die in die Expansionskohorte aufgenommen werden erhalten Atezolizumab und Mosunetuzumab in geringeren Mengen, als den MTD von Mosunetuzumab für Zyklus 2 der Eskalation in Gruppe E. Das Dosierungs- und Behandlungsschema der Medikamentenkombination wird hierbei auf Grundlage der Empfehlungen des IMC nach Absprachen mit den Prüffärzt:innen (falls zeitlich möglich) auf Basis der vorliegenden Daten zur Sicherheit bei der Dosiseskulation aufgestellt. Mit der Verabreichung im Rahmen der Expansionskohorte kann vor Bestimmung der RP2D Dosen begonnen werden, wenn sich diese während der Dosiseskulation als sicher erwiesen haben. Basierend auf weiteren Datenanalysen kann der Sponsor entscheiden weitere Rekrutierungen einer bestimmten Expansionskohorte auszusetzen oder zu beginnen.</p> <p>Gruppe F</p> <p>Gruppe F wird als unabhängige Dosis-Eskalationsgruppe geführt, um die Kombination einer Step-up-Dosierung mit SC-Injektion zu untersuchen. Die Dosis von Tag 1 und Tag 8 des ersten Zyklus dürfen die Dosis von Tag 15 nicht überschreiten. Die Dosis von Tag 1 der nachfolgenden Zyklen entspricht der von Tag 15 von Zyklus 1. Die Dosis-Eskalation erfolgt nach einem 3+3-Design. Auf Grundlage vorliegender Daten, kann der Sponsor die Dosiseskulation stoppen oder modifizieren, wenn er dies für sinnvoll erachtet. Die Empfehlungen der Dosis-Eskalationsmenge erfolgt durch den IMC basierend auf den</p>
--	--	---

		vorliegenden Daten. Die verabreichte Menge darf jedoch die Dosis von Tag 15 in Gruppe B nicht überschreiten. Ist die verabreichte Dosis geringer als in Gruppe B, betragen die Eskalationsschritte 100 % der vorherigen Dosis.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL wie im Folgenden beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verabreichung i.v. als Einzelwirkstoff in einem nicht fraktionierten Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe A) ○ Verabreichung i.v. als Einzelwirkstoff nach Stufenschema in Zyklus 1 (Gruppe B) ○ Verabreichung s.c. als Einzelwirkstoff in einem nicht-fraktionierten Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe D) ○ Verabreichung i.v. als Einzelwirkstoff nach einem Step-up-Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe E) ○ Verabreichung s.c. als Einzelwirkstoff nach einem Step-up-Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe F) • Bestimmung der MTD und DLTs von Mosunetuzumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL, wie im Folgenden beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verabreichung i.v. nach einem nicht fraktionierten Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe A) ○ Verabreichung i.v. nach einem Stufenschema in Zyklus 1 (Gruppe B) ○ Verabreichung s.c. nach einem nicht-fraktionierten Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe D) ○ Verabreichung i.v. als Einzelwirkstoff nach einem Step-up-Dosierungsschema in Zyklus 1 mit gleichzeitiger Verabreichung von Atezolizumab ab Zyklus 2 (Gruppe E) ○ Verabreichung s.c. als Einzelwirkstoff nach einem Stufenschema für Zyklus 1 (Gruppe F) • Ermittlung der RP2D und dem Zeitplan für Mosunetuzumab als Einzeltherapie und in Kombination mit Atezolizumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL auf Basis von Sicherheits-, PK-, und pharmakodynamischen Daten. • Untersuchung der Wirksamkeit von Mosunetuzumab in einem Step-up-Dosierungsschema in Zyklus 1 (Gruppe B) und in Kombination mit Atezolizumab (Gruppe E) bei Patient:innen mit r/r DLBCL und transformiertem r/r FL, gemessen an der vom IRF-bewerteten CR-Rate gemäß den Standardkriterien für das NHL-Ansprechen

		<p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Auftretens von ADAs gegen Mosunetuzumab und Atezolizumab (bei kombinierter Gabe mit Mosunetuzumab) und deren Zusammenhang mit klinisch relevanten Ergebnissen. • Wenn die Bewertung der Wirksamkeit von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab wie oben beschrieben kein primäres Ziel ist, soll eine vorläufige Bewertung der Anti-Tumoraktivität von Mosunetuzumab als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Atezolizumab bei Patient:innen mit r/r NHL und CLL erfolgen. • Bewertung der Auswirkungen von behandlungs- und krankheitsbezogenen Symptomen HRQoL und den Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30, der FACT-Lym Subskala und EQ-5D-5L in der NHL-Expansionskohorte. <p>Zeitpunkte der Verabreichung der Mosunetuzumab-Dosen</p> <p><u>Gruppe A-Eskalationskohorte:</u> Mosunetuzumab Monotherapie verabreicht an Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus</p> <p><u>Gruppe B-Eskalationskohorte:</u> Mosunetuzumab (i.v.) an Tag 1, 8, und 15 des 1. Zyklus. Ab Zyklus 2 wird Mosunetuzumab jeweils am 1. Tag des 21-tägigen Zyklus gegeben (Tag 1 von Zyklus 2 ist 7 Tage nach der Tag 15 Dosis von Zyklus 1[± 2Tage]). Die Dosis am Tag 15 des ersten Zyklus entspricht der höchsten für den Patient:innen ermittelten Dosis aus Gruppe A und stellt ab Zyklus 2 immer den Wert dar, der ab Zyklus 2 immer an Tag 1 verabreicht wird</p> <p><u>Gruppe D-Eskalationskohorte:</u> Die Verabreichung erfolgt s.c. an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus beginnend mit einer Dosis von 1,6 mg, die sich in Gruppe A als sicher und verträglich erwiesen hat (± 2 Tage).</p> <p><u>Gruppe E-Dosiseskalationskohorte:</u> Mosunetuzumab (i.v.) an Tag 1, 8, und 15 des 1. Zyklus. Ab Zyklus 2 wird Mosunetuzumab in Kombination mit Atezolizumab jeweils am 1. Tag des 21-tägigen Zyklus gegeben (Tag 1 von Zyklus 2 ist 7 Tage nach der Tag-15 Dosis von Zyklus 1 [± 2 Tage]). Die Auswahl der Mosunetuzumab-Dosis entspricht der der jeweiligen Kohorte aus Gruppe B.</p> <p><u>Gruppe F-Eskalationskohorte:</u> Mosunetuzumab-Injektionen (s.c.) an Tag 1, 8 und 15 des Zyklus 1. Ab Zyklus 2 wird die Dosis an Tag 1 jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht (der erste Tag von Zyklus 2 ist 7 Tage nach der Dosis von Tag 15 des Zyklus 1 [± 1 Tag]). Ab Zyklus 3 darf die Verabreichung ± 2 Tage erfolgen.</p>
--	--	--

		<p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Bildgebende Verfahren zur Erhebung des Tumorstatus finden während der ersten 18 Monate alle drei Monate, anschließend einmalig nach 6 Monaten und im Folgenden alle 12 Monate statt. Die Erfassung der Sicherheitsendpunkte erfolgt fortlaufend, wobei schwerwiegende UE und AESI innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet werden müssen.</p> <p>Die patiente:innenberichteten Endpunkte werden zu Baseline und zu jedem Behandlungstag erhoben, abhängig von der jeweiligen Rücklaufquote der Fragebögen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es erfolgte keine Fallzahlberechnung. Die Anzahl der Patient:innen basiert auf klinischen Überlegungen.</p> <p>Eine Fallzahl von mindestens sechs Patient:innen pro Kohorte (3+3 Design) für die Dosis-Eskalationsphase wurde als geeignet erachtet, um ausreichend Informationen zur Freigabe der folgenden Expansionsphase zu erhalten. Insgesamt ist der Einschluss von 130-226 Patient:innen für die Eskalationsphase (100-166 Patient:innen mit NHL und 30-60 Patient:innen mit CLL) und 290-520 Patient:innen für die Expansionsphase geplant.</p> <p>Es wird angenommen, dass mit einer Fallzahl von 80 Patient:innen (jeweils in Gruppe B und E) der r/r FL-Expansionskohorte und 80 Patient:innen in die r/r DBLCL/trFL ausreichend statistisch robuste Punktschätzer mit adäquaten 95 %-KIs berechnet werden können.</p> <p>Mit dieser Anzahl kann eine Power von 85 % in der Gruppe r/r DLBCL/trFL erzielt werden, um eine CR-Änderung von 20 % auf 35 % zu erhalten. In der Gruppe mit r/r FL kann eine Power von 83 % erreicht werdend, um eine Änderung der CR von 14 % auf 28 % durch die Behandlung feststellen zu können. Diese Annahmen wurden für einen zweiseitigen, statistischen Test mit einem 5 % Signifikanzniveau aufgestellt.</p> <p>Weiterhin wurden 80 Patient:innen für die Expansionsphase ausgewählt, um bezüglich des Sicherheitsendpunktes bei einem UE-Risiko von 5 % dieses zu ≥ 98 % identifizieren zu können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>In der Expansionsphase werden kontinuierliche Zwischen- und Sicherheitsanalysen durchgeführt, um ggf. frühzeitig Anzeichen für vorzeitige Beendigungen der Studie bei den Patient:innen im Fall von inakzeptabler Toxizität oder unerwartet niedriger Ansprechrate in bestimmten Expansionskohorten zu entdecken.</p> <p>Abbruch bei Toxizität</p> <p>Zur Bewertung der Toxizität in den Expansionskohorten wird ein posteriorer Wahrscheinlichkeitsansatz (Thall und Simon 1994) verwendet. Hierbei werden die DLT-Raten, die während der DLT-Bewertungszeiträume auftreten, welche für die Dosis-Eskalations-Kohorten definiert sind herangezogen.</p> <p>Weißt zu einem Zeitpunkt die Anzahl der DLT in der Expansionskohorte mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 %</p>

		<p>darauf hin, dass die tatsächliche DLT-Rate $\geq 20\%$ beträgt, kann die Rekrutierung der Kohorte pausiert werden. Der IMC wird sich daraufhin beraten und unter Einbezug des Feedbacks der Prüffärzt:innen über weitere Rekrutierungen entscheiden.</p> <p>Abbruch bei Aussichtslosigkeit</p> <p>In jeder Expansionskohorte wird mindestens einmal eine Zwischenanalyse bzgl. der Aussichtslosigkeit durchgeführt. Ergibt die Analyse eine niedrigere objektive Ansprechrate (ORR) durch die Behandlung in der Studie als durch gängige Anwendungen (historische Kontrollen), so kann die Rekrutierung gestoppt werden. Im Speziellen erfolgt ein Rekrutierungsstopp, wenn eine 80 % Chance besteht, dass die wahre ORR $\leq 25\%$, bei Verwendung der Posteriorwahrscheinlichkeit mit nicht-informativem Prior, liegt. Der Rekrutierungsstopp erfolgt unter Absprache mit den Studienmitarbeiter:innen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte keine Randomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um eine offene Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es erfolgte keine Randomisierung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase I/II-Studie. Sowohl Patient:innen als auch Prüffärzt:innen waren unverblindet gegenüber der erhaltenen Intervention.

11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign und kein Vergleichsarm
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse der primären Zielkriterien</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse betraf die Expansionsgruppe und es wurden alle Patient:innen mit Mosunetuzumab-Monotherapie in der Gruppe B mit r/r FL und r/r DLBCL/tr FL in der RP2 Kohorte (1/2/60/30 mg) eingeschlossen, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 6 Monate nach der letzten Patient:innenaufnahme in den Expansionskohorten B r/r FL und r/r DLBCL/tr FL (was zuletzt eintritt) • Jede Kohorte umfasst etwa 80 Patient:innen für jede Histologie <p>Folgende Hypothese wurde auf dem 0,05 Signifikanzlevel in jeder der r/r DLBCL und transformierten FL-Kohorten in Gruppe B RP2D und Gruppe E RP2D getestet:</p> <p>H_0: CR-Rate = 20 %; H_A: CR-Rate \neq 20 %</p> <p>Für die r/r FL Expansionskohorten in Gruppe B RP2D und Gruppe E RP2, wurde folgende Hypothese auf dem 0,05 Signifikanzlevel getestet:</p> <p>H_0: CR-Rate = 14 %; H_A: CR-Rate \neq 14 %</p> <p>Zur Berechnung des KI für die CR wurde die Methode nach Clopper-Pearson gewählt. Ein Binomialtest mit zweiseitigem Signifikanzlevel von 5 % wurde verwendet um darzustellen, ob die alleinige Verabreichung von Mosunetuzumab in Gruppe B RP2D oder die kombinierte Gabe von Mosunetuzumab mit Atezolizumab in Gruppe E RP2D eine signifikante Steigerung der CR-Rate zur Folge hat.</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u></p> <p>Für die Bestimmung der Sicherheitsendpunkte wurden alle Patient:innen in den Gruppen A und B, die mindestens eine Dosis Mosunetuzumab erhielten, eingeschlossen. Die genauen Endpunkte sind unter 6A aufgelistet. Die Endpunkte werden quantitativ und qualitativ ausgewertet, wobei hinsichtlich DLT nur die Daten aus der Dosis-Eskalationsphase, und die restlichen Endpunkte bei allen Gruppen ausgewertet werden.</p> <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Die pharmakokinetischen Endpunkte werden in einem separaten PK-Analysis Plan mit dazugehöriger PK-Population definiert</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>CR-Rate</u>: 95 %-KI nach Clopper-Pearson • <u>ORR</u> (Anteil der Patient:innen mit PR oder CR): 95 %-KI nach Clopper-Pearson • <u>DOR</u>: Kaplan-Meier-Schätzung zur Abschätzung des 6-Monats, 9-Monats und 1-Jahres DOR, 95 %-KI für

		<p>den Median der Antwortzeit nach Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DOCR</u>: Kaplan-Meier-Schätzung, 95 %-KI für die mediane Dauer des Vollständigen Ansprechens nach der Brookmeyer-Crowley-Methode • <u>PFS</u>: Kaplan-Meier-Schätzung, 95 %-KI für den Median des PFS nach der Brookmeyer-Crowley-Methode, Kaplan-Meier Schätzer zur Bestimmung des 6-Monats- und 1-Jahres-PFS zusammen mit Standardfehler (SE) und dem zugehörigen 95 %-KI nach der Greenwood-Formel • <u>OS</u>: Kaplan-Meier-Schätzer, 95 %-KI für Median des OS nach der Brookmeyer-Crowley-Methode, Kaplan-Meier-Methode zur Schätzung des 6-Monats- und 1-Jahres-OS zusammen mit dem SE und dem zugehörigen 95 %-KI nach der Greenwood-Formel • <u>Sicherheit</u>: deskriptive Auswertung von ADA (gegen Medikamente gerichtete Antikörper) • <u>Patient:innenberichtete Endpunkte</u>: deskriptive Auswertung von allen Patient:innen der Gruppe B RP2D für die die PRO Scala mindestens am Anfangszustand sowie einmal während der Behandlung gemessen wurde. Die Endpunkte sind unter 6A gelistet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für ORR und CR-Rate bei Patient:innen der r/r FL B11-Expansionskohorte nachfolgenden Einteilungen:</p> <p>Generelle Baseline-Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> ○ männlich ○ weiblich • Altersgruppe: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 65 ○ ≥ 65 Jahre • Ethnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ spanisch/lateinamerikanisch ○ nicht spanisch/lateinamerikanisch ○ unbekannt • Rasse: <ul style="list-style-type: none"> ○ indigene Amerikaner ○ Ureinwohner Alaskas ○ asiatisch ○ afrikanisch oder afro-amerikanisch ○ weiß ○ unbekannt • Baseline BMI (kg/m²): <ul style="list-style-type: none"> ○ < Median, ○ ≥ Median • ECOG PS: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 ○ ≥ 1

		<ul style="list-style-type: none"> • CD20 Status: <ul style="list-style-type: none"> ○ Positiv ○ negativ • Anzahl vorheriger Therapielinien: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 ○ 3+ • r/r gegenüber vorheriger Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär ○ Nicht-refraktär • Zuvor CAR-T-Therapie erhalten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • r/r gegenüber vorheriger anti-CD20-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär ○ Nicht-refraktär • Zeit seit letzter anti-CD20-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 Monate oder weniger ○ Mehr als 3 Monate • r/r DLBCL/trFL spezifische Erhebungen: Ursprüngliche Zelle <ul style="list-style-type: none"> ○ GCB ○ Nicht-GCB ○ Unbekannt • Double oder Triple Hit (MYC und BCL2 und/oder BCL6-Umlagerungen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • IPI-Wert <ul style="list-style-type: none"> ○ Niedrig (0-1) ○ Unterer Mittelwert (2) ○ Hoher Mittelwert (3) ○ Hoch (4-5) • Vorherige autologe Stammzelltransplantation <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • Tumorgroße (> 10 cm) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • NHL-Form <ul style="list-style-type: none"> ○ trFL ○ de novo DLBCL <p>r/r FL spezifische Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelt refraktär gegenüber vorheriger anti-CD20-Therapie und vorheriger Alkylans-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • r/r gegenüber vorheriger Alkylans-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär ○ Nicht-refraktär • r/r gegenüber vorherigem PI3K Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär ○ Nicht-refraktär • PD innerhalb von 24 Monaten nach Beginn von Therapielinie 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • FLIPI-Wert: <ul style="list-style-type: none"> ○ niedrig (0 - 1) ○ mittel (2) ○ hoch (3-5) • Tumorgröße (> 6 cm) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein • EZH2-Mutation <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutant ○ Wildtyp • Zuvor Rituximab und Lenalidomid erhalten <ul style="list-style-type: none"> ○ Ja ○ Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Das Flow-Chart ist unterhalb der Tabelle zu finden.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 785 Patient:innen wurden im Rahmen der Studie gescreent. 209 Patient:innen wurden nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen. Es fand keine Randomisierung statt, da es sich um eine offene Studie handelt.</p> <p>b) 570 der übrigen 576 Patient:innen wurden bis zum CCOD in die Studie aufgenommen.</p> <p>Zugeteilte Patient:innen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe A: 33 Patient:innen <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe B: 410 Patient:innen ○ B1-B6, B8-B10: n = 116 ○ B7: n = 77 ○ B11 (Dosis-Eskalation): n = 3 ○ B11 (Dosis-Expansion): n = 214 „RP2D Kohorte“ <ul style="list-style-type: none"> ▪ FL-Patient:innen: n = 90 ▪ DLBC/trFL: n = 88 ▪ MCL: n = 25 ▪ Richter-Transformation: n = 10

		c) Von den 443 Patient:innen der Gruppen A und B, wurden 442 (99,8 %) in die Auswertung des Zielkriteriums einbezogen, alle 33 aus Gruppe A und 409 von 410 aus Gruppe B.																														
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe A (N = 33)</p> <table border="1"> <tr> <td>Studienabbrüche, gesamt:</td> <td>n = 22 (66,7 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod aufgrund Fortschreiten der Krankheit</td> <td>n = 15 (45,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>n = 1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod aufgrund UE</td> <td>n = 1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>n = 1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>n = 1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Zustimmung zurückgezogen</td> <td>n = 3 (9,1 %)</td> </tr> </table> <p>Gruppe B (N = 410)</p> <table border="1"> <tr> <td>Studienabbrüche, gesamt:</td> <td>n = 210 (51,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod aufgrund Fortschreiten der Krankheit</td> <td>n = 143 (34,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>n = 17 (4,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod aufgrund UE</td> <td>n = 6 (1,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Arztes</td> <td>n = 6 (1,5%)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>n = 1 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Zustimmung zurückgezogen</td> <td>n = 36 (8,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>n = 1 (0,2 %)</td> </tr> </table>	Studienabbrüche, gesamt:	n = 22 (66,7 %)	Tod aufgrund Fortschreiten der Krankheit	n = 15 (45,5 %)	Tod	n = 1 (3 %)	Tod aufgrund UE	n = 1 (3 %)	Entscheidung des Arztes	n = 1 (3 %)	Lost to Follow-up	n = 1 (3 %)	Zustimmung zurückgezogen	n = 3 (9,1 %)	Studienabbrüche, gesamt:	n = 210 (51,2 %)	Tod aufgrund Fortschreiten der Krankheit	n = 143 (34,9 %)	Tod	n = 17 (4,1 %)	Tod aufgrund UE	n = 6 (1,5 %)	Entscheidung des Arztes	n = 6 (1,5%)	Lost to Follow-up	n = 1 (0,2 %)	Zustimmung zurückgezogen	n = 36 (8,8 %)	Andere Gründe	n = 1 (0,2 %)
Studienabbrüche, gesamt:	n = 22 (66,7 %)																															
Tod aufgrund Fortschreiten der Krankheit	n = 15 (45,5 %)																															
Tod	n = 1 (3 %)																															
Tod aufgrund UE	n = 1 (3 %)																															
Entscheidung des Arztes	n = 1 (3 %)																															
Lost to Follow-up	n = 1 (3 %)																															
Zustimmung zurückgezogen	n = 3 (9,1 %)																															
Studienabbrüche, gesamt:	n = 210 (51,2 %)																															
Tod aufgrund Fortschreiten der Krankheit	n = 143 (34,9 %)																															
Tod	n = 17 (4,1 %)																															
Tod aufgrund UE	n = 6 (1,5 %)																															
Entscheidung des Arztes	n = 6 (1,5%)																															
Lost to Follow-up	n = 1 (0,2 %)																															
Zustimmung zurückgezogen	n = 36 (8,8 %)																															
Andere Gründe	n = 1 (0,2 %)																															
14	Aufnahme / Rekrutierung																															
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des:r ersten Patienten:in in die Studie: 15.09.2015 CCOD: 15.03.2021 Einschluss des:r letzten Patienten:in in die Studie: nicht verfügbar, da Studie noch laufend ist.</p> <p>Einschluss in Expansionskohorten der Gruppe B: <u>Gruppe B7:</u> Erster Patient:in: 14.05.2018 Letzter Patient:in: 06.05.2019</p> <p><u>Gruppe B 11:</u> Erster Patient:in: 02.05.2019 Letzter Patient:in: 25.09.2020 Geplant wurden 7 Jahre Studiendauer.</p>																														
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie.																														

a: nach CONSORT 2010.

PK: Pharmakokinetik; MTD: Maximal tolerierte Dosis; DLT: Dosis-limitierende Toxizität; HRQoL: Health-related quality of life; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MRD: minimale Resterkrankung; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma Internation Prognostic Index, FL: Follikuläres Lymphom; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; RP2D: empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose); CR: Vollständiges Ansprechen (complete response); i.v.: intravenös; s.c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; CRS: Cytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrom); IRF: Independent review facility; PRO: Patient:innenberichtete Outcomes (Patient-reported-outcomes); IMC: Internal Monitoring Committee; AESI: a priori definierte Ereignisse von speziellem Interesse; FDG: Fluorodeoxyglukose; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; CT: Computertomographie; g: Gramm; dl: Deziliter; mm³: Kubikmillimeter; µL: Mikroliter; ml: Milliliter, min: Minute; mg: Milligramm; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SCT: Stammzelltransplantation; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung, CAR-T: chimeric antigen receptor modified T-cell therapy; MCL: Mantelzelllymphom; ULN: Obere Grenze des Normalwerts; PD-1: Programmed Death-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; ZNS: Zentralnervensystem; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; CCOD: Clinical cut-off date; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); ORR: Objektive Ansprechrare (Objective response rate)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

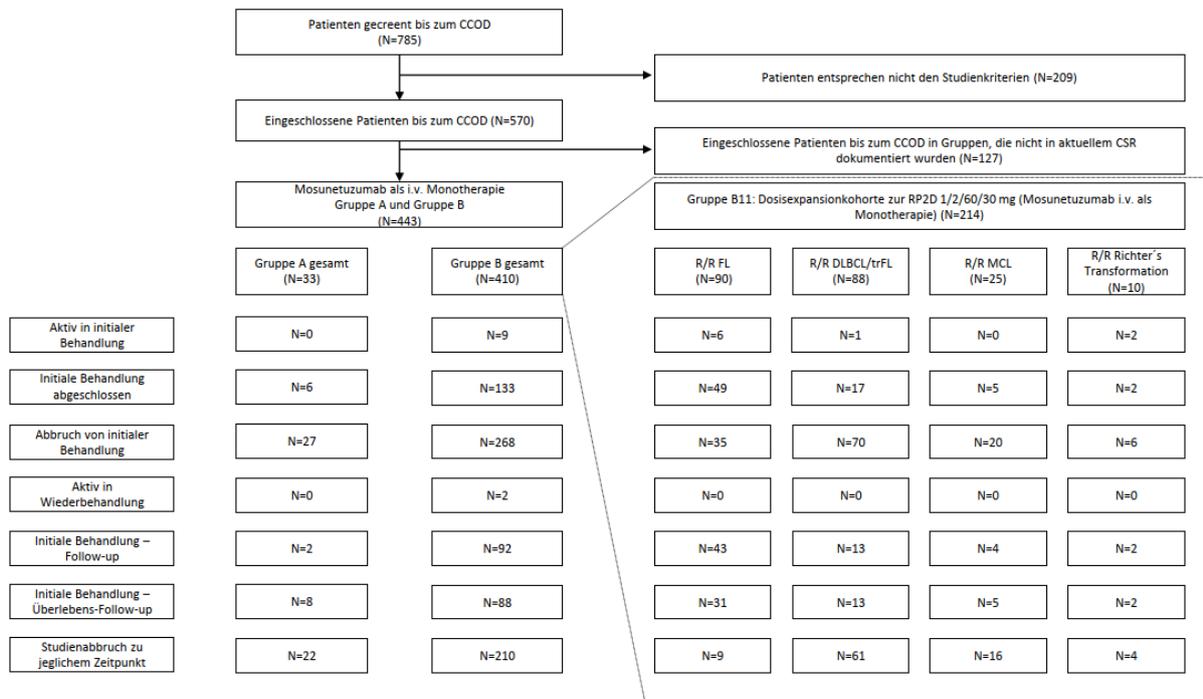


Abbildung 4-6: Patientenfluss GO29781 (Datenschnitt 15. März 2021)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für GO29781

Studie: GO29781

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Interim CSR Study GO29781, AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE I/II TRIAL EVALUATING THE SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETICS OF ESCALATING DOSES OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) AS A SINGLE AGENT AND COMBINED WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. Report No. 1106874 August, 2021	CSR
Protokoll GO29781 (NCT02500407), Version 12, 11. März 2021	CTP
Statistischer Analyse Plan GO29781 (NCT02500407) Version 2, 21. Mai 2021	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle eingeschlossenen Patienten erhielten Mosunetuzumab.

CSR, CTP

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Mosunetuzumab.

CSR, CTP

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Mosunetuzumab.

CSR, CTP

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GO29781 ist eine offene Studie.

CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

GO29781 ist eine offene Studie.

CSR, CTP

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten mit FL aus der RP2D (1/ 2/ 60/ 30 mg) Kohorte, die bei mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapien mit unter anderem einem Alkylans und einer anti-CD20-Therapie einen refraktären oder rezidivierenden Verlauf hatten.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des PFS wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten mit FL aus der RP2D (1/ 2/ 60/ 30 mg) Kohorte, die bei mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapien mit unter anderem einem Alkylans und einer anti-CD20-Therapie einen refraktären oder rezidivierenden Verlauf hatten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Tumoransprechens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten mit FL aus der RP2D (1/ 2/ 60/ 30 mg) Kohorte, die bei mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapien mit unter anderem einem Alkylans und einer anti-CD20-Therapie einen refraktären oder rezidivierenden Verlauf hatten
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der jeweiligen PRO-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten aus der Effektivitätspopulation, die den jeweiligen Fragebögen mindestens zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt ausgefüllt haben

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde vom Patienten berichtet.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Symptomatik anhand des EQ-5D VAS wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der zugehörigen PRO-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten aus der Effektivitätspopulation, die diesen Fragebögen mindestens zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt ausgefüllt haben

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der jeweiligen PRO-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten aus der Effektivitätspopulation, die den jeweiligen Fragebögen mindestens zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt ausgefüllt haben
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-Lym Subskala

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym Subskala) wurde vom Patienten berichtet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der QLQ-C30FACT-Lym Subskala wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der zugehörigen PRO-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten aus der Effektivitätspopulation, die diesen Fragebögen mindestens zu Baseline und zu einem weiteren Zeitpunkt ausgefüllt haben
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die GO29781 -Studie ist nicht verblindet.
CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Verträglichkeitspopulation.

Diese umfasste alle Patienten mit FL aus der RP2D (1/ 2/ 60/ 30 mg) Kohorte, die bei mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapien mit unter anderem einem Alkylans und einer anti-CD20-Therapie einen refraktären oder rezidivierenden Verlauf hatten und mindestens eine Dosis Mosunetuzumab erhalten haben. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.