

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Mosunetuzumab

Datum der Veröffentlichung: 4. Oktober 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität	15
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	20
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	25
3.2 Mortalität	28
3.3 Morbidität	29
3.4 Lebensqualität	30
3.5 Sicherheit	31
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	35
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mosunetuzumab	35
4.2 Design und Methodik der Studie	35
4.3 Mortalität	36
4.4 Morbidität	36
4.5 Lebensqualität	36
4.6 Sicherheit	37
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	39
Referenzen	40
Anhang 1: Kriterien des Ansprechens nach Cheson et al. (2007)	42
Anhang 2: Vorgehen zur Erfassung der UE von besonderem Interesse	43
Anhang 3: Modifizierte CRS-Einstufungsskala	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GO29781	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie GO29781.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781...	13
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie GO29781	14
Tabelle 6: Allgemeine Angaben zur FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021)	25
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781.....	26
Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021).....	28
Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt „CR“ in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021) – ergänzend berichtet	29
Tabelle 10: Veränderung des EQ-5D VAS in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (PRO- Population, Datenschnitt 27. August 2021).....	29
Tabelle 11: Veränderung des FACT-LymS in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (PRO-Population, Datenschnitt 27. August 2021).....	30
Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der FL-RP2D- Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)...	31
Tabelle 13: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)	31
Tabelle 14: UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021).....	33
Tabelle 15: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)	33
Tabelle 16: (S)UE von besonderem Interesse nach CTCAE-Schweregrad in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)	33
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021)	39
Tabelle 18: Vorgehen zur Erfassung der UE von besonderem Interesse.....	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“
(Datenschnitt 27. August 2021)..... 28

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse event of special interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
CR	Complete remission (komplette Remission)
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CSR	Clinical study report (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DOCR	Duration of complete response (Dauer des vollständigen Ansprechens)
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimension-Visual Analogue Scale
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Independent review facility (Unabhängiges Bewertungsgremium)
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
ITT	Intention to Treat
KAD	Kurzachsendurchmesser
LAD	Längsachsendurchmesser
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective response rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

r/r	Rezidivierend/refraktär
RP2D	Recommended phase-2-dose (empfohlene Phase-II-Dosis)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SPD	Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mosunetuzumab in seiner Sitzung am 27. September 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 24. Juni 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 4. Oktober 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Mosunetuzumab (Lunsumio®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [7]:

Behandlung von erwachsenen Personen mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens 2 vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Entsprechend der Fachinformation soll in den Zyklen 1 und 2 und u. U. ab Zyklus 3 zur Vermeidung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder infusionsbedingter Reaktionen vor Verabreichung von Mosunetuzumab eine Prämedikation mit einem Corticosteroid, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum erfolgen. Mosunetuzumab soll über 8 Zyklen á 21 Tage intravenös als Monotherapie verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression. Das Dosierungsschema entspricht laut Fachinformation 1 mg an Tag 1, 2 mg an Tag 8 und 60 mg an Tag 15 des Zyklus 1, 60 mg an Tag 1 in Zyklus 2 und in den darauffolgenden Zyklen jeweils 30 mg an Tag 1. Bei Personen, die ein vollständiges Ansprechen (CR) erreichen, ist keine weitere Behandlung über 8 Zyklen hinaus erforderlich. Personen, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Mosunetuzumab ein partielles Ansprechen (PR) oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) erhalten.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
GO29781 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

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

Zur Nutzenbewertung für Mosunetuzumab herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Mosunetuzumab [6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie GO29781 [8,9,10,11]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Mosunetuzumab basieren auf der Zulassungsstudie GO29781. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GO29781

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie GO29781 ist eine laufende multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase-I/II-Studie. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und der biologischen und klinischen Aktivität zur Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) von Mosunetuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit Atezolizumab bei erwachsenen Personen mit r/r hämatologischen Malignomen, die vermutlich das CD20-Antigen exprimieren. Ein weiteres Ziel ist die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik mit der RP2D in indikationsspezifischen Kohorten.</p> <p>In der Dosisexpansionsphase der Studie wurden indikationsspezifische Kohorten gebildet, in denen Studienteilnehmende Mosunetuzumab in verschiedenen Dosierungen bis zu der in der Eskalationsphase bestimmten maximal tolerierten Dosis (MTD) erhalten konnten. Jede einzelne Kohorte kann als unabhängige Studie betrachtet werden. Die Indikationen der Dosisexpansionsphase umfassten: r/r FL, r/r Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), transformierte FL (trFL), r/r Mantelzelllymphom (MCL) und r/r Richter-Transformation.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beschränkt sich auf die dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Kohorte von Personen mit FL, die in der Dosisexpansionsphase mit der zulassungskonformen Dosierung Mosunetuzumab i.v. behandelt wurden. Diese Kohorte wird im Folgenden als FL-RP2D-Kohorte bezeichnet. Die Behandlung in der FL-RP2D-Kohorte erfolgte über 8 Zyklen, z. T. war eine Fortführung der Behandlung über weitere 9 Zyklen oder eine Re-Therapie möglich (siehe dazu Tabelle 4). Die Behandlung endete, wenn Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. Die Personen wurden</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	nachbeobachtet, sofern sie weiterhin in der Studie verblieben, keine Krankheitsprogression aufwiesen und keine neue Krebstherapie begannen.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien der FL-RP2D-Kohorte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 • Grad 1–3a FL und mangelndes Ansprechen oder Rückfall nach min. 2 vorangegangenen systemischen Therapielinien und vorheriger Behandlung mit Anti-CD20-Therapie und einem Alkylans • Adäquate Leber- und Nierenfunktion und Hämatologie <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase \leq 3 x ULN ○ Gesamtbilirubin \leq 1,5 x ULN ○ Thrombozytenzahl \geq 75.000/mm³ ○ Neutrophilenzahl \geq 1.000/mm³ ○ Gesamthämoglobin \geq 10 g/dl ○ Serumkreatinin \leq ULN oder geschätzte Kreatinin-CL \geq 60 ml/min <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines monoklonalen Antikörpers, Radioimmunkonjugats, Antikörper-Wirkstoff-Konjugats, Chemotherapeutikums oder anderen Krebsmedikaments innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe • Vorherige Behandlung mit systemischen Immuntherapeutika, an deren Wirkmechanismen T-Zellen beteiligt sind, innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe • Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe • Autologe SZT in den letzten 100 Tagen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe oder vorherige allogene SZT oder Organtransplantation • Vorherige Behandlung mit CAR-T-Therapie im Zeitraum von 30 Tagen vor der ersten Mosunetuzumab-Gabe • Autoimmunerkrankungen • Makrophagenaktivierungssyndrom / hämophagozytäre Lymphohistiozytose • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie-Vorgeschichte • Aktuelles oder zurückliegendes Zentralnervensystem-(ZNS)-Lymphom • Signifikante kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen • Hepatitis B, Hepatitis C, HIV oder Epstein-Barr-Virus-Infektion
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	In die zulassungskonforme FL-RP2D-Kohorte wurden 90 Personen eingeschlossen und mit Mosunetuzumab behandelt. Die Rekrutierung in dieser Kohorte ist beendet.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Personen für die FL-RP2D-Kohorte wurden an 38 Zentren in 7 Ländern rekrutiert: USA, Australien, Kanada, Südkorea, Spanien, Deutschland, UK.</p> <p>Zeitraum der Durchführung der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person eingeschlossen: 15. September 2015 • Geplantes Studienende¹⁾: Februar 2024 <p>Zeitraum der Durchführung bezogen auf die zulassungsrelevante Studienkohorte FL-RP2D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person eingeschlossen: 02. Mai 2019 • Letzte Person eingeschlossen: 25. September 2020

Charakteristikum	Beschreibung
	Datenschnitte (siehe auch Kapitel 2.4): <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse: 15. März 2021²⁾ • Update 1 der Interimsanalyse: 27. August 2021³⁾ • Update 2 der Interimsanalyse: 03. Januar 2022⁴⁾
Primäre Endpunkte, sekundäre Endpunkte	Primärer Wirksamkeitsendpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes Ansprechen (CR) nach unabhängigem Bewertungsgremium (IRF) Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • CR nach Prüferärztin/Prüferarzt • Objektives Ansprechen (partiell [PR] oder CR) nach IRF und Prüferärztin/Prüferarzt • Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) • Patientenberichtete Outcomes <ul style="list-style-type: none"> ○ European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ○ European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level (EQ-5D-5L) einschließlich visuelle Analogskala (VAS) ○ Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala (FACT-LymS) Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE, SUE, UE von besonderem Interesse (AESI), DLT
Subgruppenanalysen	Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt präspezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich; männlich) • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht angegeben oder unbekannt) • Abstammung (genetisch) (weiß; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; mehrere; unbekannt) • Body Mass Index (< Median; ≥ Median) • ECOG-Status (0; ≥ 1) • CD20-Status (positiv; negativ) • Anzahl vorheriger Therapielinien (2; ≥ 3) • r/r-Status zur letzten Therapielinie (refraktär; nicht refraktär) • Vorherige CAR-T-Therapie erhalten (ja; nein) • r/r-Status zu vorheriger Anti-CD20-Therapie (refraktär; nicht refraktär) • Zeit seit letzter CD20-Therapie (≤ 3 Monate; > 3 Monate) • Doppelt refraktär zu vorheriger Anti-CD20-Therapie und Alkylans (ja; nein) • r/r-Status zu vorheriger Alkylans-Therapie (refraktär; nicht refraktär) • r/r-Status zu vorheriger PI3K-Therapie (refraktär; nicht refraktär) • Krankheitsprogress innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie (ja; nein) • FLIPI-Score (niedrig [0–1]; mittel [2]; hoch [3–5]) • Schwerwiegende Erkrankung (bulky disease) (> 6 cm) (ja; nein) • EZH2-Mutation (Mutation; Wild-Typ) • Rituximab und Lenalidomid in der Vortherapie (ja; nein)

¹⁾ Entsprechend Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Entsprechend des Protokolls sind für die Expansionsphase der Studie GO29781 Interimsanalysen vorgesehen, um eine mögliche vorzeitige Beendigung der Aufnahme in die Studie im Falle inakzeptabler Toxizität oder

einer niedrigeren Ansprechrate als erwartet zu gewährleisten. Konkrete Regeln, die den Zeitpunkt der Datenschnitte a priori festlegen, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen. Zu der Interimsanalyse liegt ein vollständiger CSR vor.

- ³⁾ Angefragt durch EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses. Es liegt ein vollständiger CSR vor. Dieser Datenschnitt liegt der Nutzenbewertung zugrunde.
- ⁴⁾ Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegt. Es liegt kein vollständiger CSR vor. Dieser Datenschnitt wurde vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4 des Nutzendossiers herangezogen. Die Gründe für die Nichtberücksichtigung des Datenschnitts sind in Kapitel 2.4 dargelegt.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CR: komplettes Ansprechen; CSR: klinischer Studienbericht; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IRF: Unabhängiges Bewertungsgremium; i.v.: intravenös; MCL: Mantelzelllymphom; MTD: maximal tolerierte Dosis, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; r/r: rezidivierend/refraktär; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; trFL: transformiertes follikuläres Lymphom; ULN: Obergrenze des Normalwertes; VAS: visuelle Analogskala.

Protokolländerungen

Es wurden 13 Änderungen des Originalprotokolls vom 23. April 2015 (Version 1) vorgenommen. Protokolländerungen, die vor dem Einschluss der ersten Person in die FL-RP2D-Kohorte am 02. Mai 2019 vorgenommen wurden, waren nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen des Protokolls sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie GO29781

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 10 vom 26. September 2019 (etwa 29 Personen in FL-RP2D-Kohorte eingeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> Bei Personen, die Mosunetuzumab i.v. erhielten, sollte eine Corticosteroid-Prämedikation vor der Gabe einer Mosunetuzumab-Dosis verabreicht werden, wobei dies nur für die ersten beiden Zyklen verpflichtend war, ab Zyklus 3 lag die Verabreichung von Corticosteroid im Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfarztes. Zuvor war die Corticosteroid-Prämedikation für alle Zyklen verpflichtend. Die Untersuchung der Wirksamkeit wurde als primäres Studienziel hinzugefügt.
Version 11 vom 13. Mai 2020 (etwa 73 Personen in FL-RP2D-Kohorte eingeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> Es wurden Telefonskripte zur Erhebung von PRO-Daten erlaubt, wenn Personen aufgrund von Regelungen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 zu einer geplanten Visite nicht erscheinen konnten. Grundsätzlich sollte die Erhebung von PRO-Daten mittels Fragebögen in Papier zu den vorgesehenen Visiten erfolgen.
Version 12 vom 12. März 2021 (90 Personen in FL-RP2D-Kohorte eingeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund der Studiengröße und der definierten Studienziele (Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in den RP2D-Expansionskohorten) wurde die Studie von einer Phase-I/Ib-Studie in eine Phase-I/II-Studie umklassifiziert.
Version 13 vom 16. Juli 2021 (90 Personen in FL-RP2D-Kohorte eingeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> Eine Wiederholungsbehandlung über bis zu 9 weitere Zyklen durfte im Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfarztes verabreicht werden.

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; i.v.: intravenös; PRO: patientenberichtete Outcomes; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome Coronavirus type 2; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781

Intervention
<p><u>Initiale Therapie</u></p> <p>Die Studienteilnehmenden in der zulassungsrelevanten RP2D-Kohorte der Studie GO29781 erhielten Mosunetuzumab i.v. als Monotherapie über 8 Zyklen á 21 Tage in folgendem Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 1: 1 mg ○ Tag 8: 2 mg ○ Tag 15: 60 mg • Zyklus 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 1: 60 mg • Folgezyklen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 1: 30 mg <p>Die Behandlung wurde beendet, wenn Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. Mosunetuzumab i.v. sollte zunächst über 4 Stunden (\pm 15 Minuten) infundiert werden. Falls keine infusionsbedingten UE auftraten, konnte die Infusionszeit von Mosunetuzumab in Zyklus 2 und nachfolgenden Zyklen auf 2 Stunden (\pm 15 Minuten) verkürzt werden. Nach jeder Mosunetuzumab-Dosis sollte mindestens 90 Minuten beobachtet werden, ob Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Hypotonie, Übelkeit oder andere Anzeichen und Symptome von CRS auftraten.</p> <p><u>Prämedikation</u></p> <p>Personen, die Mosunetuzumab i.v. erhielten, mussten gut hydriert sein. Eine Corticosteroid-Prämedikation bestehend aus Dexamethason 20 mg i.v. oder Methylprednisolon 80 mg i.v. sollte 1 Stunde vor der Gabe einer Mosunetuzumab-Dosis verabreicht werden, wobei dies nur für die ersten beiden Zyklen verpflichtend war, ab Zyklus 3 lag die Verabreichung von Corticosteroid im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes und war nur bei Auftreten von CRS verpflichtend. Diese Regelung galt ab Version 10 des Protokolls vom 26. September 2019, vor dieser Protokolländerung war die Corticosteroid-Prämedikation für alle Zyklen verpflichtend. Darüber hinaus konnte vor der Verabreichung von Mosunetuzumab eine Prämedikation mit oralem Paracetamol (z. B. 500–1000 mg) und/oder 50–100 mg Diphenhydramin gemäß der üblichen institutionellen Praxis verabreicht werden.</p> <p><u>Fortführung der Therapie und Re-Therapie</u></p> <p>Eine Fortführung der Therapie mit Mosunetuzumab i.v. nach Abschluss von 8 Zyklen über bis zu weitere 9 Zyklen (insgesamt 17 Zyklen) war möglich, sofern während der ersten 8 Zyklen PR oder SD erreicht worden war.</p> <p>Ein Re-Therapie mit Mosunetuzumab i.v. nach Abschluss von 8 Zyklen über mindestens weitere 8 Zyklen war möglich, sofern während der ersten 8 Zyklen ein CR erreicht worden war und nach Abschluss der ersten 8 Zyklen eine PD auftrat.</p> <p>Folgende Kriterien mussten für die Fortführung der Therapie und die Re-Therapie erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien weiterhin erfüllt. • Nach vorangegangener Mosunetuzumab-Therapie kein Vorliegen von nicht-hämatologischen UE des Grades 4, sofern diese nicht eindeutig einem anderen Grund als der Studientherapie zugeordnet werden können (Ausnahme ist das Tumorlyse-Syndrom). • Nach vorangegangener Mosunetuzumab-Therapie mussten UE der Grade 2 oder 3, die nicht eindeutig einem anderen Grund als der Studientherapie zugeordnet werden konnten, bis zum Grad \leq 1 abgeklungen sein. • Zwischen dem Abschluss der ersten Studienbehandlung und der Wiederaufnahme der Studienbehandlung wurde keine andere systemische Krebstherapie durchgeführt.

Intervention
Betrug das behandlungsfreie Intervall ≥ 6 Wochen, sollte in der Re-Therapie der Step-up des Zyklus 1 wie oben beschrieben wiederholt werden. Betrug das behandlungsfreie Intervall < 6 Wochen, sollte die Step-up-Dosierung des Zyklus 1 nicht wiederholt werden.
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Zytotoxische Chemotherapie zur Behandlung von Lymphomen oder Leukämie • Radiotherapie • Immuntherapie • Hormontherapie zur Behandlung von Krebs • Biologische Wirkstoffe außer hämatopoetischen Wachstumsfaktoren • Alle weiteren Therapien zur Behandlung von Lymphomen oder Leukämie • Erst- oder Auffrischungsimpfung mit Lebendvirusimpfstoffen weniger als 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder während der Studienbehandlung Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Bei jeglicher Anwendung von Corticosteroiden während des Behandlungszeitraums der Studie, mit Ausnahme der oben beschriebenen Prämedikation, sollte der Medical Monitor benachrichtigt werden. • Orale Verhütungsmittel, Hormonersatztherapie oder eine andere Erhaltungstherapie sollten fortgeführt werden. • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren • G-CSF (Filgrastim, Pegfilgrastim) • Antiinfektiva zur Prophylaxe von Virus-, Pilz-, Bakterien- oder Pneumocystis-Infektionen • Behandlung von schwerem CRS oder HLH gemäß den veröffentlichten Empfehlungen und/oder der institutionellen Praxis

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HLH: hämophagozytäre Lymphohistiozytose; i.v.: intravenös; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SD: stabile Erkrankung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der Studienbericht mit Datenschnitt vom 27. August 2021, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie GO29781

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
<i>Tumoransprechen</i>	Morbidität		
CR ¹⁾		Ja	Ergänzend
DOCR		Ja	Nein
ORR (CR oder PR)		Ja	Nein
DOR		Ja	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
PFS		Ja	Nein
EQ-5D-5L VAS		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 ²⁾	Morbidität/ Lebensqualität	Ja	Nein
FACT-LymS	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ³⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Bewertet durch IRF als primärer Endpunkt der Studie GO29781. Zusätzlich wurde das CR als sekundärer Endpunkt durch die Prüffärztin / den Prüffarzt ausgewertet.

²⁾ Der EORTC QLQ-C30 umfasst Skalen zur Lebensqualität und zur Symptomatik. Für den Datenschnitt vom 27. August 2021 wurden ausschließlich die Symptomskala Fatigue und die Skala physische Funktion betrachtet, Ergebnisse zu weiteren Symptomen wurden nicht berichtet.

³⁾ UE beinhaltet jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, AESI und SUE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CR: komplettes 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-5L: European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das OS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Mosunetuzumab bis zum Versterben jedweder Ursache. Im Rahmen der Sicherheitsanalyse der Studie GO29781 wurden Todesfälle bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Darüber hinaus wurde das Überleben der behandelten Personen in Abständen von ca. 3 Monaten mittels telefonischer Kontaktaufnahme, Patientenakten oder Klinikbesuchen erhoben. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Validität

Der Erhebung des Endpunkts wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der primäre Endpunkt CR wird ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

a) Komplettes Ansprechen (CR)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die IRF-bewertete CR-Rate, definiert als der Anteil der Personen, deren bestes Gesamtansprechen ein CR war, basierend auf der Bewertung einer unabhängigen Prüfstelle (Independent Review Facility, IRF), die alle radiologischen Befunde prüfte. Die Beurteilung des CR wurde anhand der Kriterien nach Cheson et al. (2007) durchgeführt [1]:

- Vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Krankheit und krankheitsbedingter Symptome, falls vor der Therapie vorhanden.
 - PET bei Fluordesoxyglucose (FDG)-aviden Lymphomen: negativ ohne Größenbeschränkung
 - Lymphknoten, die vorher > 15 mm betrugten, mussten sich auf ≤ 15 mm Längsachsendurchmesser (LAD) zurückbilden.
 - Lymphknoten, die zwischen > 10 mm und ≤ 15 mm betrugten, mussten sich auf ≤ 10 mm LAD zurückbilden.
- Milz und Leber normal groß und läsionsfrei.

Als sekundärer Endpunkt wurde das CR auch durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt beurteilt.

b) Objektive Ansprechrates (ORR)

ORR war definiert als der Anteil der Personen, deren bestes Gesamtansprechen ein PR oder ein CR war. PR wurde beurteilt anhand der Kriterien nach Cheson et al. (2007) [1] (siehe Anhang 1). Das ORR wurde durch das IRF und durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt beurteilt.

c) Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR)

DOCR war definiert als die Zeit vom erstmaligen Auftreten eines dokumentierten CR bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die DOCR wurde durch das IRF und durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt beurteilt. Eine Krankheitsprogression wurde beurteilt anhand der Kriterien nach Cheson et al. (2007) [1] (siehe Anhang 1).

d) Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)

DOR war definiert als die Zeit vom erstmaligen Auftreten eines dokumentierten CR oder PR bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die DOR wurde durch das IRF und durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt beurteilt. Eine Krankheitsprogression wurde beurteilt anhand der Kriterien nach Cheson et al. (2007) [1] (siehe Anhang 1).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es ist unklar, ob und wie eine eventuelle Symptomatik vor Studienbeginn und während der Studie erhoben wurde und wie sie in die Bewertung des CR einfluss (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt und waren diese Abfragen über die Studienzentren standardisiert?).

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „Tumoransprechen“ erfolgte maßgeblich mittels bildgebender Verfahren. In die Definition des CR fließt darüber hinaus entsprechend der herangezogenen Kriterien nach Cheson (2007) neben bildgebenden Verfahren auch ein vollständiges Verschwinden aller zuvor vorhandenen krankheitsbedingten Symptome ein. Ein vollständiges Verschwinden der Symptomatik wird als patientenrelevant bewertet. Für Personen, die keine krankheitsbedingte Symptomatik zu Studienbeginn aufwiesen, beruht die Bestimmung des CR jedoch ausschließlich auf CT- und PET-Untersuchungen, sodass in diesem Fall ein CR als Surrogat bewertet wird. Es ist unklar, wie viele der in die FL-RP2D-Kohorte eingeschlossenen Personen zu Studienbeginn symptomatisch waren und wie Symptome erfasst und dokumentiert wurden. Eine getrennte Darstellung der CR-Ergebnisse nach symptomatischen und asymptomatischen Personen liegt nicht vor. Aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die systematische Erfassung der Symptomatik und den Anteil asymptomatischer Personen in der CR-Analyse ist die Patientenrelevanz des Endpunkts CR unklar. Die CR-Rate wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Validität

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

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt „PFS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

PFS war definiert als die Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Das PFS wurde durch das IRF und durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt beurteilt. Eine Krankheitsprogression wurde beurteilt anhand der Kriterien nach Cheson et al. (2007) (siehe Anhang 1) [1].

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „PFS“ erfolgte als Kombination aus der Erfassung der Mortalität und mittels bildgebender Verfahren. Mortalität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt. Die Kriterien, die mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden, werden als nicht patientenrelevant gewertet. Der Endpunkt „PFS“ wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant beurteilt.

Validität

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

EORTC QLQ-C30

Die Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung aufgrund der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Für die Studie GO29781 wurde die Version 3.0 verwendet. Das Instrument gliedert sich in:

- 5 Funktionsskalen
 - Physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 2 globale Skalen zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

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

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Die Funktionsskalen können der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zugeordnet werden und die Symptomskalen sowie die Einzelitems zu Symptomen der Endpunktkategorie „Morbidity“.

In der Studie GO29781 erhielten die Studienteilnehmenden den Fragebogen in Papierform und sollten diesen in regelmäßigen Abständen bei Studiervisite – und bevor sie Informationen über ihren Gesundheitszustand erhielten – ausfüllen (zu den Zeitpunkten der Erhebung siehe Kapitel 2.3.5). Aufgrund der Corona-Pandemie waren mit Protokolländerung vom 13. Mai 2020 auch telefonische Abfragen erlaubt.

Im Interimsstudienbericht zum Datenschnitt am 15. März 2021 und im Update des Studienberichts vom 27. August 2021 wurden für die PRO-Analyse die Domänen „Physische Funktion“ und die Symptomskala „Fatigue“ ausgewertet. Weitere Domänen und Items wurden im Interimsstudienbericht nicht berichtet. Es wurden post hoc Responder-Analysen mit Schwellenwerten von 10 Punkten durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es ist unklar, warum post hoc ausschließlich die Skalen Fatigue und physische Funktion und nicht auch alle weiteren Skalen und Einzelitems des Fragebogens ausgewertet wurden. Im Studienprotokoll wurde nicht a priori festgehalten, welche Skalen, Domänen und Items des Instruments ausgewertet werden sollen.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 wird als valides Erhebungsinstrument bewertet. Das unbegründete Heranziehen einzelner Skalen statt der Auswertung des ganzen Instruments wird als nicht adäquat eingeschätzt, da eine umfassende Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität dadurch nicht gewährleistet wird.

EQ-5D-5L VAS

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

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Validität des Instruments EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und das Instrument wird im zugrunde liegenden AWG als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Siehe Kapitel 2.3.2: „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“

FACT-LymS

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der FACT-LymS ist die lymphomspezifische Skala des Fragebogens FACT-Lym. Der FACT-LymS umfasst 15 Items: Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung. Die Items werden hinsichtlich der Beeinträchtigung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4

= sehr stark) bewertet. Die Items werden ungewichtet addiert, um einen Score zu bilden. Insgesamt liegt der Skalenrange damit zwischen 0–60 Punkten. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität. Es wurden post hoc Responder-Analysen mit Schwellenwerten von 3 Punkten durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung des FACT-LymS ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Validität des Instruments FACT-LymS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und das Instrument wird im zugrunde liegenden AWG als valide eingeschätzt. Die im Datenschnitt vom 27. August 2021 angewandte Responderchwelle von 3 Punkten liegt unterhalb von 15 % der Skalenspannweite und wird daher nicht berücksichtigt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Endpunkt „UE“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

UE waren definiert als jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Personen, denen Mosunetuzumab verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.

SUE waren definiert als Ereignisse, die den Tod zur Folge haben, unmittelbar lebensbedrohend sind, einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen, eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben oder aus Sicht der Prüferin / des Prüfers ein signifikantes Ereignis darstellen.

UE von besonderem Interesse waren wie folgt im Protokoll präspezifiziert:

- Potentielle arzneimittelinduzierte Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit entweder einem erhöhten Bilirubin oder einem klinischen Ikterus umfasst
- Vermutete Übertragung eines Infektionserregers durch das Studienmedikament
- Jedes unerwünschte Ereignis, das die im Protokoll definierten DLT-Kriterien erfüllt
- Nebenwirkungen von besonderem Interesse, spezifisch für Mosunetuzumab:
 - Grad ≥ 2 CRS
 - Reaktion an der Injektionsstelle Grad ≥ 2
 - Neurologische Nebenwirkung Grad ≥ 2
 - Jeder Verdacht auf hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
 - Tumorlyse-Syndrom Grad ≥ 3
 - Febrile Neutropenie Grad ≥ 3
 - Disseminierte intravasale Koagulopathie Grad ≥ 2

- Grad ≥ 2 AST, ALT oder Erhöhung des Gesamtbilirubins
- Grad ≥ 2 -Tumorentzündung/Tumorschub (z. B. Manifestation von Anzeichen/Symptomen im Zusammenhang mit einer Größenzunahme bekannter nodaler oder extranodaler Läsionen gemäß klinischer oder radiologischer Beurteilung, Neuauftreten oder Verschlechterung vorbestehender Pleuraergüsse)
- Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung jeden Grades (ausgenommen Pneumonie infektiöser Ätiologie)

Das konkrete Vorgehen zur Erfassung der UE von besonderem Interesse ist in den Studienberichten mit den Datenschnitten vom 15. März 2021 und 27. August beschrieben (siehe Anhang 2).

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 und durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt mittels eines elektronischen Prüfbogens (eCRF) dokumentiert. Über den UE-Meldezeitraum hinaus mussten nur SUE gemeldet werden, bei denen ein Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung angenommen wurde. Alle UE wurden entsprechend der Kriterien für SUE, dem Schweregrad nach NCI-CTCAE Version 4.0 und der Kausalität eingestuft. Es wurde jeweils nur der höchste Schweregrad eines UE verwendet. UE wurden nach Preferred Term (PT) und Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA, Version 24.0 klassifiziert. Abnormale Laborwerte wurden nicht als UE erhoben, sofern keiner der folgenden Punkte zutraf: der Laborwert führte zum Therapieabbruch, zu einer Verzögerung der Medikationsgabe, einer Dosisanpassung oder einer therapeutischen Intervention oder wurde als klinisch signifikant eingestuft.

Da aufgrund des Wirkmechanismus von Mosunetuzumab infusionsbedingte Reaktionen (IRR) und CRS nicht klar voneinander zu unterscheiden sind, wurden alle UE, die mit der Diagnose eines IRR oder CRS übereinstimmten und auf Mosunetuzumab zurückzuführen waren, als CRS aufgezeichnet. Der Schweregrad wurde anhand der modifizierten CRS-Einstufungsskala bestimmt (siehe Anhang 3). Nur wenn ein klinisches Erscheinungsbild auf eine unmittelbare, akute Überempfindlichkeit hindeutete (z. B. generalisierte Nesselsucht, Schleimhautödem, mit oder ohne Keuchen und Hypotonie), sollte die Diagnose „allergische Reaktion“ oder „Anaphylaxie“ gestellt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung der UE ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Erhebung der Endpunkte während der Therapie mit Mosunetuzumab

Die Erhebung der PRO-Instrumente EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und FACT-LymS erfolgte zu Baseline unmittelbar vor der Gabe der ersten Studieninfusion und danach jeweils am ersten Tag der Zyklen 2, 4, 6 und 8. Im Falle einer Therapie über Zyklus 8 hinaus wurden jeweils zu den geraden Zyklen Erhebungen der Instrumente EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und FACT-LymS vorgenommen. Abschließend erfolgte eine Erhebung am Ende der Therapie.

Bildgebende Verfahren zur Erfassung des Tumorstatus wurden zum Screening und nach der Mosunetuzumab-Infusion nach 3 Monaten (± 1 Woche), nach 6 Monaten (± 2 Wochen) und

danach alle 3 Monate (± 2 Wochen) durchgeführt. Optional konnte eine frühe Tumorerfassung nach 6 Wochen (± 1 Woche) durchgeführt werden.

UE wurden in Zyklus 1 an den Infusionstagen (Tag 1, Tag 8, Tag 15) unmittelbar vor Infusion, nach 2 Stunden nach Start der Infusion, am Ende der Infusion und 2 Stunden nach Ende der Infusion (jeweils ± 30 Minuten) erfasst. An den Tagen 2, 3, 4, 9, 10, 11, 16, 17 und 18 wurden UE durch das Klinikpersonal erfasst, eine formale Untersuchung durch die Prüferärztin / den Prüferarzt war nicht notwendig. In Zyklus 2 wurden UE an den Tagen 1 und 8 erfasst und in den darauffolgenden Zyklen jeweils am ersten Tag. Zusätzlich konnten UE in Zyklus 3 und darauffolgenden Zyklen optional auch an den Tagen 8 und 15 erhoben werden. UE wurden darüber hinaus am Ende der Therapie mit Mosunetuzumab erhoben.

Erhebung der Endpunkte nach Abschluss der Therapie mit Mosunetuzumab

Nach Abschluss der Therapie mit Mosunetuzumab konnten weitere Erhebungen vorgenommen werden, sofern die Personen weiterhin in der Studie verblieben, keine Krankheitsprogression aufwiesen und keine neue Krebstherapie begannen. Die Erhebung des Überlebens und der Instrumente EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und FACT-LymS waren terminiert auf alle 3 Monate (± 2 Wochen) nach Ende der Therapie. Die Nachbeobachtung endete mit dem Tod, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Die Erfassung des Tumorstatus sollte in den ersten 18 Monaten nach Beginn der Therapie mit Mosunetuzumab alle 3 Monate durchgeführt werden, dann nach 24 Monaten und danach alle weitere 12 Monate. UE wurden bis 90 Tage nach der letzten Mosunetuzumab-Gabe erfasst. Für den Zeitraum bis 90 Tage nach der letzten Mosunetuzumab-Gabe konnten keine Angaben über präspezifizierte Erhebungszeitpunkte identifiziert werden.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Effektivitätspopulation: alle eingeschlossenen Personen.

Safety-Population: alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis Mosunetuzumab erhalten haben.

PRO-Population: alle eingeschlossenen Personen, die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Erfassung im Rahmen der PRO-Analyse haben.

Datenschnitte

Es wurden bisher 3 Datenschnitte vorgenommen: ein Interimsdatenschnitt mit Cut-off vom 15. März 2021 und 2 weitere Update-Datenschnitte für Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vom 27. August 2021 und 03. Januar 2022. Entsprechend des Protokolls sind für die Expansionsphase der Studie GO29781 ein kontinuierliches Monitoring der Sicherheit sowie Interimsanalysen vorgesehen, um eine mögliche vorzeitige Beendigung der Aufnahme in die Studie im Falle inakzeptabler Toxizität (Wahrscheinlichkeit etwa 80 %, dass das wahre DLT ≥ 20 %) oder einer niedrigeren Ansprechrates als erwartet (Wahrscheinlichkeit etwa 80 %, dass das wahre ORR ≤ 25 %) zu gewährleisten. Konkrete Regeln, die den Zeitpunkt der Datenschnitte a priori festlegen, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen. Das Update mit Datenschnitt vom 27. August 2021 wurde im Zuge des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert und ausgewertet. Für diesen Datenschnitt liegt analog zur Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 15. März 2021 ein vollständiger Studienbericht vor.

Der Datenschnitt vom 03. Januar 2022 beinhaltet selektive Outputs für die Endpunktbewertung im Modul 4 des Nutzendossiers. Ein Studienbericht liegt für diesen Datenschnitt nicht vor. Anders als im Datenschnitt vom 27. August 2021 (und 15. März 2021) fehlen aktuelle Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation, Anzahl der Therapiezyklen und Begleittherapie. Zum Teil ist die Operationalisierung bestimmter, für die Nutzenbewertung relevanter Angaben unklar und weicht augenscheinlich vom Vorgehen aus den vorherigen Datenschnitten ab. So widersprechen sich z. B. die Angaben zur Follow-up-Zeit (Zeit in der Studie) und die Angaben zu Rücklaufquoten von PRO-Fragebögen aus dem Datenschnitt vom 03. Januar 2022 mit den Angaben aus den früheren Datenschnitten. Zudem liegen abweichend von den vorherigen Datenschnitten keine Schätzer aus dem Kaplan-Meier-Modell zum Überleben nach 6, 9, 12 und 18 Monaten vor. Des Weiteren ist die Operationalisierung des Endpunkts UE im Datenschnitt vom 03. Januar 2022 nicht vollständig nachvollziehbar. In der Analyse der UE wurden nach Angaben des pU Ereignisse ausgeschlossen, die auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Progress). Ob und welche weiteren Ereignisse ausgeschlossen wurden, ist unklar und eine zusätzliche Analyse sämtlicher Ereignisse analog zu den vorherigen Datenschnitten wurde nicht vorgelegt.

In Bezug auf die PRO-Analyse wurden im Datenschnitt vom 03. Januar 2022 zusätzliche Analysen im Vergleich zu den vorherigen Datenschnitten vorgelegt. So wurden sämtliche Skalen des EORTC QLQ-C30 ausgewertet (und nicht nur die Skala Fatigue und physische Funktion) und es liegen Responder-Analysen mit adäquaten Responderschwellen für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes bzw. der Lebensqualität für alle Instrumente vor. Für alle Datenschnitte liegen Informationen zu den Bewertungen der PRO-Instrumente ausschließlich für Studienteilnehmende in Therapie vor, Fragebögen von Personen, die die Therapie bereits beendet hatten, wurden nicht berücksichtigt.

In der Gesamtschau dürften die Ergebnisse der Datenschnitte vom 03. Januar 2022 und vom 27. August 2021 weitgehend übereinstimmen, da bereits zum Datenschnitt am 27. August 2021 alle Personen die initiale Behandlungsphase beendet hatten. 2 Personen befanden sich im Datenschnitt vom 27. August in Re-Therapie und 3 Personen im Datenschnitt vom 03. Januar 2022. Da für den Datenschnitt vom 03. Januar 2022 keine umfangreiche Analyse aller Daten vorliegt und aufgrund des Fehlens eines eigenständigen Studienberichts Unsicherheiten bezüglich des Vorgehens bei der Auswertung bestehen, wird für die Nutzenbewertung auf den Datenschnitt vom 27. August 2021 zurückgegriffen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Im Studienbericht zum Datenschnitt am 27. August 2021 wurden die Instrumente EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS sowohl bezüglich der mittleren Veränderung zwischen Baseline und nachfolgenden Messzeitpunkten als auch in Form von Responder-Analysen ausgewertet. Die im Datenschnitt vom 27. August 2021 angewandte Responderschwelle von 3 Punkten liegt unterhalb von 15 % der Skalenspannweite und wird daher nicht berücksichtigt. In der Nutzenbewertung wurde für den FACT-LymS die mittlere Veränderung zwischen Baseline und nachfolgenden Messzeitpunkten dargestellt.

Entsprechend des Studienprotokolls wurde der gesamte EORTC QLQ-C30 erhoben. In die Auswertung zum Datenschnitt vom 27. August 2021 gingen jedoch nur die Skalen Fatigue und physische Funktion ein. Da aufgrund der post hoc durchgeführten selektiven Auswahl von lediglich 2 Skalen keine umfassende Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik gewährleistet ist, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Mosunetuzumab keine Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Die Auswertung der PRO-Endpunkte erfolgte nur für Studienteilnehmende, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert vorlagen. Zudem wurden nur Fragebögen berücksichtigt, die von Studienteilnehmenden ausgefüllt worden waren, die zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung die Studienmedikation noch erhielten. Dies stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar.

Umgang mit fehlenden Werten und Datenimputationen

Personen in der Effektivitäts-Population, für die Response-Beurteilungen fehlten, wurden als Non-Complete-Responder klassifiziert.

Unbeantwortete Items in den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS wurden nicht ersetzt. Die Studienteilnehmenden wurden entsprechend der Angaben im Studienbericht als compliant bei der Beantwortung des Fragebogens bewertet, sofern mindestens eine Frage des Fragebogens bzw. der Skala, die für einen Endpunkt herangezogen wurde, beantwortet worden war. Es liegen keine Angaben darüber vor, in wie vielen Fragebögen weniger als 50 % der Fragen beantwortet wurden und ob und wie die Daten dieser Fragebögen in der Auswertung berücksichtigt wurden. In den Manuals des EORTC QLQ-C30 und des FACT-LymS ist festgelegt, dass mindestens 50 % der Fragen beantwortet werden müssen, um den Fragebogen, bzw. eine Skala des Fragebogens, berücksichtigen zu können [3,4].

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie GO29781 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der FL-RP2D-Kohorte der einarmigen Studie GO29781 zur Nutzenbewertung von Mosunetuzumab zum Datenschnitt am 27. August 2021 herangezogen. Es liegen derzeit keine kontrollierten Studiendaten vor. Für alle Personen in der FL-RP2D-Kohorte war eine Dosierung von Mosunetuzumab i.v. entsprechend des zugelassenen Dosierungsschemas vorgesehen (siehe Tabelle 4) und es gab keine größeren Abweichungen bei der Dosierung. Zu Folgetherapien liegen keine aggregierten Angaben vor. Informationen zur Symptomatik zu Studieneinschluss liegen ebenfalls nicht vor. Die Effektivitätspopulation und die Safety-Population umfassen jeweils alle 90 eingeschlossenen Personen der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 6: Allgemeine Angaben zur FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781
(Datenschnitt 27. August 2021)

Allgemeine Angaben	FL-RP2D-Kohorte N = 90
In initialer Behandlung, n (%)	0
Initiale Behandlung abgeschlossen, n (%)	54 (60,0)
Re-Therapie erhalten, n (%)	3 (3,3)
In Re-Therapie ¹⁾ , n (%)	2 (2,2)
In Post-treatment-Follow-up ²⁾ , n (%)	41 (45,6)
In Survival-Follow-up ³⁾ , n (%)	34 (37,8)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) aufgrund von, n (%):	36 (40,0)
UE	4 (4,4)
Krankheitsprogression	25 (27,8)
Entscheidung Ärztin/Arzt	4 (4,4)
Einsatz einer anderen Krebstherapie	2 (2,2)
Tod	0
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,1)
Abbruch des Post-treatment-Follow-up ²⁾ , n (%) aufgrund von, n (%):	11 (12,2)
Tod	1 (1,1)
Krankheitsprogression	9 (10,0)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,1)
Abbruch/Beendigung der Studie, n (%) aufgrund von, n (%):	12 (13,3)
Tod	1 (1,1)
Tod aufgrund von UE	1 (1,1)
Tod aufgrund von Krankheitsprogression	6 (6,7)
Lost to Follow-up	0
Entzug der Einverständniserklärung	4 (4,4)
Behandlungsdauer (Tage) ⁴⁾	
Mittelwert (SD)	165,2 (90,5)
Median (min; max)	150 (1; 401)
Zeit in der Studie (Tage) ⁵⁾	
Mittelwert (SD)	552,7 (182,5)
Median (min; max)	556 (60; 837)

Allgemeine Angaben	FL-RP2D-Kohorte N = 90
Dauer der Therapie und Safety-Follow-up (Tage) ⁶⁾	
Mittelwert (SD)	242,4 (102,5)
Median (min; max)	239 (22; 491)

¹⁾ Eine Person brach die Re-Therapie aufgrund von Krankheitsprogression ab.

²⁾ Umfasst Personen, die die initiale Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen haben, aber ohne Krankheitsprogression in der Studie verblieben.

³⁾ Umfasst Personen, die die initiale Behandlung oder das Post-treatment-Follow-up abgebrochen haben, aber zur Überlebensnachbeobachtung in der Studie verblieben.

⁴⁾ Zeit von der ersten Dosis Mosunetuzumab bis zur letzten Dosis Mosunetuzumab.

⁵⁾ Zeit vom Start der ersten Dosis bis zum Datum des Studienabbruchs, des Todes oder dem CCOD, je nachdem, was früher eintrat.

⁶⁾ Zeit von der ersten Dosis bis zum Ende des 90-tägigen Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums oder bis zum Auftreten von CCOD, NALT, Abbruch der Studie oder Beginn einer erneuten Behandlung, je nachdem, was früher eintrat.

Abkürzungen: CCOD: Klinischer Stichtag (Clinical cut-off date); FL: Follikuläres Lymphom; NALT: neue Lymphom-Therapie; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781

Charakterisierung der Studienpopulation	FL-RP2D-Kohorte N = 90
<i>Alter (Jahre)</i>	
Mittelwert (SD)	60,0 (12,0)
Median (min; max)	60 (29; 90)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>	
18–65	62 (68,9)
> 65	28 (31,1)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
Männlich	55 (61,1)
Weiblich	35 (38,9)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>	
Europäisch	74 (82,2)
Asiatisch	8 (8,9)
Afrikanisch oder afroamerikanisch	4 (4,4)
Andere	1 (1,1)
Unbekannt	3 (3,3)
<i>Anzahl Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>	
2	34 (37,8)
3	28 (31,1)
> 3	28 (31,1)
<i>Art der Vortherapie, n (%)</i>	
Autologe Stammzelltransplantation	19 (21,1)
Anti-CD20-Therapie	90 (100)
Anti-CD19-Therapie	2 (2,2)
CAR-T-Therapie	3 (3,3)
Alkylans	90 (100)
Anthrazykline	74 (82,2)
PI3K-Hemmer	17 (18,9)
BTK-Hemmer	6 (6,7)
IMiD	13 (14,4)

Charakterisierung der Studienpopulation	FL-RP2D-Kohorte N = 90
<i>Zeit von initialer Diagnosestellung bis zur ersten Studienbehandlung (Monate)</i>	
Mittelwert (SD)	94,5 (59,2)
Median (min; max)	82,2 (11; 292)
<i>ECOG zu Baseline, n (%)</i>	
0	53 (58,9)
1	37 (41,1)
<i>Tumorstadium bei Screening nach Ann-Arbor, n (%)</i>	
Stadium I	5 (5,6)
Stadium II	16 (17,8)
Stadium III	25 (27,8)
Stadium IV	44 (48,9)
<i>Therapierefraktär, n (%)¹⁾</i>	
Refraktär gegenüber einer Vortherapie	78 (86,7)
Rezidiv nach Vortherapie	12 (13,3)
<i>FLIPI-Risikofaktor²⁾, n (%)</i>	
Gering (0, 1)	26 (28,9)
Mittel (2)	24 (26,7)
Hoch (3, 4)	40 (44,4)
<i>Schwerwiegende Erkrankung (bulky disease), n (%)</i>	
> 6 cm	31 (34,4)
> 7 cm	16 (17,8)
> 10 cm	2 (2,2)

¹⁾ Der r/r-Status einer vorherigen Therapie wurde als refraktär definiert, wenn das beste Ansprechen auf diese Therapie nicht CR oder PR war oder wenn innerhalb von 6 Monaten nach dem letzten Behandlungsdatum ein Krankheitsprogress auftrat.

²⁾ Risikofaktoren zur Bestimmung des FLIPI sind: > 4 befallene Lymphknotenregionen; LDH-Erhöhung; Alter > 60 Jahre; Stadium III oder IV; Hämoglobin < 12g/dl.

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma Internation Prognostic Index; IMiD: immunmodulierender Wirkstoff; LDH: Laktat Dehydrogenase; PR: partielles Ansprechen; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; r/r: rezidivierend/refraktär; SD: Standardabweichung.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021)

Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“	FL-RP2D-Kohorte N = 90
Todesfälle, n (%)	8 (8,9)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI] ^{1),2)}	n. e. [n. e.; n. e.]
Beobachtungsdauer (Tage), Median (min; max)	556 (60; 837)
Gesamtüberleben zu Monat 6, % [95%-KI]	97,8 [94,7; 100]
Gesamtüberleben zu Monat 9, % [95%-KI]	96,6 [92,9; 100]
Gesamtüberleben zu Monat 12, % [95%-KI]	93,0 [87,6; 98,4]

¹⁾ Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, bzw. Personen 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 Datum der Patientenakte vor oder am Datenschnitt. Es ist nicht angegeben, wie viele Personen lebend oder aufgrund von Lost to Follow-up zensiert wurden. Es liegen Angaben aus dem Datenschnitt vom 27. August 2021 vor, wonach keine Person aufgrund von Lost to Follow-up aus der Studie ausgeschieden war, sodass davon ausgegangen wird, dass die meisten Zensierungen auf den Datenschnitt zurückgeführt werden können.

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 8 dargestellt. Insgesamt 8 Personen (8,9 %) verstarben bis zum Datenschnitt vom 27. August 2021. Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 556 Tagen (18,3 Monate).

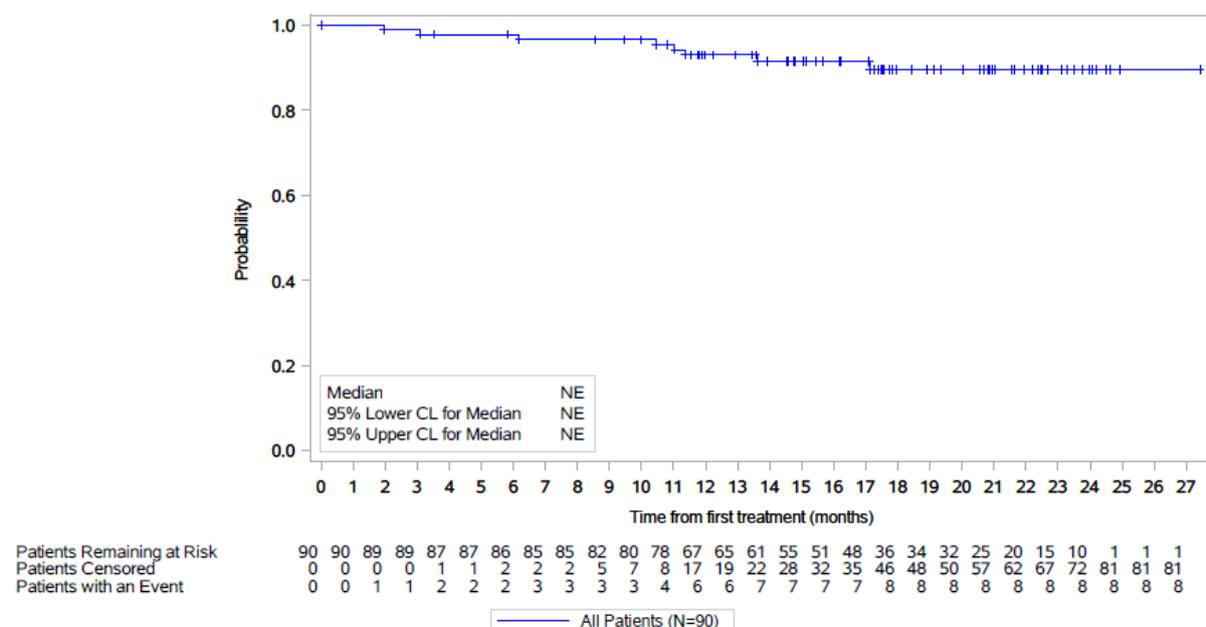


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (Datenschnitt 27. August 2021)

Abbildung 1 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum OS in der Studie GO29781 zum Datenschnitt 27. August 2021. Bis Monat 12 traten 6 Ereignisse auf. Ab Studienmonat 12 können die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht mehr adäquat interpretiert werden, da aufgrund des Datenschnitts viele Zensurierungen in kurzen Zeitabständen erfolgten.

3.3 Morbidität

CR-Rate (bewertet durch IRF) – ergänzend berichteter Endpunkt

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt „CR“ in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021) – ergänzend berichtet

Ergebnisse für den Endpunkt „CR (bewertet durch IRF)“	FL-RP2D-Kohorte N = 90
CR erreicht, n (%) ¹⁾ [95%-KI] ²⁾	54 (60,0) [49,1; 70,2]

¹⁾ Personen, für die Response-Beurteilungen fehlten, wurden als Non-Complete-Responder klassifiziert.

²⁾ 95%-KI nach Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen; FL: Follikuläres Lymphom; IRF: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis.

Die Ergebnisse zum CR sind in Tabelle 9 dargestellt. Insgesamt 54 Personen (60 %) erreichten bis zum Datenschnitt vom 27. August 2021 ein CR. Die mediane Dauer des CR war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

EQ-5D VAS

Die Auswertung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ durch den pU beschränkt sich auf Fragebögen, die am ersten Tag jedes zweiten Therapiezyklus ausgefüllt wurden. Entsprechend sind in der Auswertung keine Daten für den EQ-5D VAS enthalten, die nach Beendigung der Therapie erhoben wurden. Bezogen auf die Gesamtpopulation liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 4 Tag 1 über 70 Prozent. Ab Zyklus 10 ist die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation erwartbar niedrig (< 15 %), da nur wenige Personen eine Therapie über mehr als 8 Zyklen erhielten.

In Tabelle 10 sind die mittleren Veränderungen des EQ-5D VAS zwischen den Erhebungszeitpunkten während der Therapie und dem Baseline-Wert bis Zyklus 4 Tag 1 dargestellt. Die Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes wurde zu allen Zeitpunkten als relativ gering eingeschätzt (zwischen 73 und 83 Punkten). Es liegen zum Datenschnitt am 27. August 2021 keine Responder-Analysen vor.

Tabelle 10: Veränderung des EQ-5D VAS in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (PRO-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

EQ-5D VAS	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Baseline, n (%) ¹⁾ MW (SD)	78 (86,7) 73,7 (20,2)	
Zyklus 2 Tag 1, n (%) ¹⁾ MW (SD)	72 (80,0) 74,3 (19,2)	72 (80,0) -0,2 (11,1)
Zyklus 4 Tag 1, n (%) ¹⁾ MW (SD)	68 (75,6) 78,3 (16,4)	68 (75,6) 5,3 (15,2)

EQ-5D VAS	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Initiale Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen, n (%) ¹⁾	65 (72,2)	65 (72,2)
MW (SD)	78,3 (16,5)	4,2 (22,0)

¹⁾ n = Anzahl auswertbarer Fragebögen. Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation (N = 90).

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level; FL: Follikuläres Lymphom; MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichtete Outcomes; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

3.4 Lebensqualität

FACT-LymS

Die Auswertung des Endpunkts „FACT-LymS“ durch den pU beschränkt sich auf Fragebögen, die am ersten Tag jedes zweiten Therapiezyklus ausgefüllt wurden. Entsprechend sind in der Auswertung keine Daten für den FACT-LymS enthalten, die nach Beendigung der Therapie erhoben wurden. Bezogen auf die Gesamtpopulation liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 6 Tag 1 über 70 Prozent. Ab Zyklus 10 ist die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation erwartbar niedrig (< 15 %), da nur wenige Personen eine Therapie über mehr als 8 Zyklen erhielten.

In Tabelle 11 sind die mittleren Veränderungen des FACT-LymS zwischen den Erhebungszeitpunkten während der Therapie und dem Baseline-Wert dargestellt. Es liegt zum Datenschnitt am 27. August 2021 keine Responder-Analyse mit akzeptierter Responderschwelle von 9 Punkten vor.

Tabelle 11: Veränderung des FACT-LymS in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (PRO-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

FACT-LymS	Wert zur Visite	Veränderung zu Baseline
Baseline, n (%) ¹⁾	81 (90,0)	
MW (SD)	47,6 (8,5)	
Zyklus 2 Tag 1, n (%) ¹⁾	76 (84,4)	76 (84,4)
MW (SD)	47,3 (7,5)	-1,0 (7,7)
Zyklus 4 Tag 1, n (%) ¹⁾	73 (81,1)	73 (81,1)
MW (SD)	50,6 (6,5)	2,7 (6,7)
Zyklus 6 Tag 1, n (%) ¹⁾	64 (71,1)	64 (71,1)
MW (SD)	51,4 (7,3)	2,8 (7,4)
Initiale Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen, n (%) ¹⁾	67 (74,4)	67 (74,4)
MW (SD)	49,8 (8,3)	1,9 (8,9)

¹⁾ n = Anzahl auswertbarer Fragebögen. Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation (N = 90).

Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; FL: Follikuläres Lymphom; MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichtete Outcomes; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

In den Tabellen 12 bis Tabelle 16 werden die Sicherheitsaspekte von Mosunetuzumab zusammengefasst. UE wurden in der Studie GO29781 bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Die Dauer der Therapie und des Safety-Follow-up betrug im Median knapp 8 Monate. Die Bewertung der Sicherheit von Mosunetuzumab bezieht sich auf die Safety-Population.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

Personen mit mindestens einem ...	FL-RP2D-Kohorte; N = 90 n (%)
UE	90 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ¹⁾	63 (70,0)
SUE	42 (46,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ²⁾	4 (4,4)

¹⁾ Ausgenommen Grad 5 Krankheitsprogression.

²⁾ Es handelte sich um 2 Fälle von CRS und jeweils 1 Fall von Epstein-Barr-Virämie und Morbus Hodgkin.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FL: Follikuläres Lymphom; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FL-RP2D-Kohorte, N = 90 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (30,0)
Neutropenie ¹⁾	18 (20,0)
Anämie ¹⁾	12 (13,3)
Herzerkrankungen	10 (11,1)
Augenerkrankungen	12 (13,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (58,9)
Übelkeit	15 (16,7)
Diarrhö	15 (16,7)
Obstipation	16 (17,8)
Abdominalschmerz	9 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems	41 (45,6)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	41 (45,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58 (64,4)
Fatigue	33 (36,7)
Fieber	26 (28,9)
Schüttelfrost	12 (13,3)
Peripheres Ödem	10 (11,1)

UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FL-RP2D-Kohorte, N = 90 n (%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (14,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	49 (54,4)
Hypokaliämie	17 (18,9)
Hypomagnesiämie	11 (12,2)
Hypophosphatämie	24 (26,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenmarkerkrankungen	37 (41,4)
Arthralgie	10 (11,1)
Rückenschmerzen	9 (10,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (51,1)
Infektion der Harnwege	9 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (44,4)
Husten	16 (17,8)
Erkrankungen des Nervensystems	49 (54,4)
Kopfschmerzen	28 (31,1)
Schwindel ¹⁾	9 (10,0)
Untersuchungen	33 (36,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht ¹⁾	11 (12,2)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (23,3)
Insomnie	11 (12,2)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	9 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	58 (64,4)
Trockene Haut	14 (15,6)
Pruritus	19 (21,1)
Rötung	14 (15,6)
Abschuppung der Haut	9 (10,0)
Gefäßerkrankungen	17 (18,9)
Neubildungen	9 (10,0)

¹⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Schweregrads ≥ 3

Tabelle 14: UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FL-RP2D-Kohorte N = 90 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (27,8)
Neutropenie ¹⁾	17 (18,9)
Anämie ¹⁾	7 (7,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (27,8)
Hypophosphatämie	15 (16,7)
Hyperglykämie	7 (7,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (16,7)
Untersuchungen	15 (16,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht ¹⁾	5 (5,6)
Neutrophilenzahl verringert ¹⁾	7 (7,8)

¹⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FL: Follikuläres Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FL-RP2D-Kohorte N = 90 n (%)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (23,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	21 (23,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (20,0)

¹⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 16: (S)UE von besonderem Interesse nach CTCAE-Schweregrad in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Safety-Population, Datenschnitt 27. August 2021)

UE von besonderem Interesse	FL-RP2D-Kohorte N = 90 n (%)			
	Gesamt	Grad ≥ 2 ²⁾	Grad ≥ 3	SUE
CRS (Lee Grade) ¹⁾	41 (45,6)	18 (20,0)	3 (3,3)	21 (23,3)
Flare-Reaktion	3 (3,3)	3 (3,3)	2 (2,2)	2 (2,2)
Hepatische Ereignisse	12 (13,3)	9 (10,0)	6 (6,7)	1 (1,1)
Infektionen	46 (51,1)	35 (38,9)	15 (16,7)	18 (20,0)

UE von besonderem Interesse	FL-RP2D-Kohorte N = 90 n (%)			
	Gesamt	Grad ≥ 2 ²⁾	Grad ≥ 3	SUE
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
Anämie und Hämoglobin verringert	12 (13,3)	9 (10,0)	7 (7,8)	0
DI-CCNAE-Ereignisse	9 (10,0)	2 (2,2)	1 (1,1)	2 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen	62 (68,9)	20 (22,2)	4 (4,4)	4 (4,4)
Neutropenie	26 (28,9)	24 (26,7)	24 (26,7)	1 (1,1)
Thrombozytopenie	9 (10,0)	5 (5,6)	4 (4,4)	0

¹⁾ Zur modifizierten CRS-Einstufungsskala nach Lee siehe Anhang 2.

²⁾ Einige Ereignisse (CRS, neurologische Nebenwirkungen, disseminierte intravasale Koagulopathie, AST, ALT oder Erhöhung des Gesamtbilirubins, Tumor-Flare) wurden entsprechend des Studienprotokolls als UE von besonderem Interesse gewertet, wenn sie mit einem Schweregrad ≥ 2 auftraten (siehe Kapitel 2.3.4 und Anhang 2).

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DI-CCNAE: Die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende unerwünschte Nebenwirkung bezüglich Kognition und Bewusstsein; FL: Follikuläres Lymphom; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mosunetuzumab

Mosunetuzumab erhielt am 03. Juni 2022 eine europäische Zulassung unter „besonderen Bedingungen“. Entsprechend der Fachinformation wird Mosunetuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Personen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens 2 vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Die EMA forderte im Rahmen der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ die Erbringung weiterer Daten zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab bei follikulärem Lymphom, da die im Zulassungsprozess vorgelegten klinischen Daten aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie als nicht ausreichend erachtet wurden. Die Zulassungsbehörde erwartet weitere Ergebnisse aus der laufenden Studie GO42909 (Beginn der Studie: Oktober 2021; geplantes Ende der Studie: Mai 2029). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Bewertung von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Lenalidomid bei Personen mit follikulärem Lymphom nach mindestens einer systemischen Therapielinie.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die FL-RP2D-Kohorte der Zulassungsstudie GO29781 herangezogen, die den Vorgaben der Fachinformation bezüglich Population und Dosierung entspricht. In der Studie GO29781 war unter bestimmten Bedingungen eine Re-Therapie möglich. Bis zum Datenschnitt am 27. August 2021 hatten 3 Personen eine Re-Therapie erhalten. In der Fachinformation sind keine Angaben zu einer möglichen Re-Therapie enthalten.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie GO29781 ist eine laufende multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase-I/II-Studie, in der für verschiedene indikationsspezifische Kohorten die Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab untersucht wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die zulassungsrelevante FL-RP2D-Kohorte ist das komplette Ansprechen (CR) bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRF). Die Behandlung in der FL-RP2D-Kohorte erfolgte über 8 Zyklen, z. T. war eine Fortführung der Behandlung über weitere 9 Zyklen oder eine Re-Therapie möglich. Die Rekrutierung für die FL-RP2D-Kohorte ist abgeschlossen und zum untersuchten Datenschnitt am 27. August 2021 hatten alle Studienteilnehmenden die initiale Behandlungsphase von bis zu 8 Zyklen beendet. Die erste Person wurde am 02. Mai 2019 und die letzte Person am 25. September 2020 in die FL-RP2D-Kohorte eingeschlossen. Es wurden bisher 3 Datenschnitte vorgenommen: ein Interimsdatenschnitt mit Cut-off vom 15. März 2021 und 2 weitere Update-Datenschnitte für Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vom 27. August 2021 und 03. Januar 2022. Das Update vom 27. August wurde im Zuge des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert. Für diesen Datenschnitt liegt analog zur Interimsanalyse vom 15. März 2021 ein vollständiger CSR vor. Da für den Datenschnitt vom 03. Januar 2022 keine umfangreiche Analyse aller Daten vorliegt und aufgrund des Fehlens eines eigenständigen Studienberichts Unsicherheiten bezüglich des Vorgehens bei der Auswertung bestehen, wird für die Nutzenbewertung auf den Datenschnitt vom 27. August 2021 zurückgegriffen. Es handelt sich bei der Studie GO29781 um eine Studie ohne Kontrollgruppe, daher wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Es wurden 90 Personen in die FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 eingeschlossen. Knapp 40 % der Studienteilnehmenden hatten bereits 2 und alle weiteren Studienteilnehmenden

mindestens 3 Vortherapien erhalten. Nach der Ann-Arbor-Klassifikation waren etwa Dreiviertel der Studienteilnehmenden im Stadium III oder IV. Bei über einem Drittel der eingeschlossenen Personen lag eine bulky disease mit größtem Durchmesser > 6 cm vor. Angaben zur lymphombezogenen Symptomatik zu Studieneinschluss liegen nicht vor. In der Studie wurden Personen mit kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen ausgeschlossen und Studienteilnehmende mussten adäquate Leber- und Nierenwerte aufweisen. Die Studienteilnehmenden in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 waren im Median 60 Jahre alt und die Diagnosestellung lag etwa 7 Jahre zurück. Das Alter bei Diagnosestellung liegt nach Angaben der S3-Leitlinie zum folliculären Lymphom im Durchschnitt bei > 60 Jahren [5]. Die Studienpopulation ist daher vermutlich jünger und in Bezug auf kardiovaskuläre, pulmonale, renale und hepatische Vorerkrankungen gesünder als die zu erwartende Population im Versorgungsalltag für die zugrunde liegende Zulassung der Drittlinentherapie.

4.3 Mortalität

Insgesamt 8 von 90 (8,9 %) eingeschlossenen Personen in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 verstarben bis zum Datenschnitt vom 27. August 2021. Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwa 18,3 Monaten. Zu Monat 12 lag das Gesamtüberleben bei 93 %. Aufgrund fehlender Kontrollen ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurde die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS herangezogen. Die Patientenrelevanz des primären Endpunkts CR (bewertet durch IRF) wurde als unklar bewertet und der Endpunkt wurde ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Die Bewertung des EQ-5D-VAS erfolgte anhand der mittleren Veränderung zwischen Baseline und dem jeweils ersten Tag eines jeden geraden Zyklus. Es wurden nur Fragebögen von Personen berücksichtigt, die die Studienmedikation zum jeweiligen Zyklus erhielten. Eventuell erhobene Fragebögen von Personen, die bereits aus der Therapie ausgeschieden waren, wurden nicht berücksichtigt. Bezogen auf die Gesamtpopulation liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 4 Tag 1 über 70 Prozent. Die Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes wurde zu allen Zeitpunkten als relativ gering eingeschätzt (zwischen 73 und 83 Punkten). Da zum Datenschnitt vom 27. August 2021 keine Responder-Analyse vorliegt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurde die Selbsteinschätzung der Lebensqualität mittels FACT-LymS herangezogen. Die Bewertung des FACT-LymS erfolgte anhand der mittleren Veränderung zwischen Baseline und dem jeweils ersten Tag eines jeden geraden Zyklus. Es wurden nur Fragebögen von Personen berücksichtigt, die die Studienmedikation zum jeweiligen Zyklus erhielten. Eventuell erhobene Fragebögen von Personen, die bereits aus der Therapie ausgeschieden waren, wurden nicht berücksichtigt. Bezogen auf die Gesamtpopulation liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 6 Tag 1 über 70 Prozent. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde zu allen Zeitpunkten als relativ gering eingeschätzt (zwischen 47 und 51 Punkten). Da zum Datenschnitt vom 27. August 2021 keine Responder-

Analyse mit akzeptierter Responderschwelle von 9 Punkten vorliegt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert.

4.6 Sicherheit

Alle Studienteilnehmenden der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 erlebten mindestens ein UE. Die mediane Beobachtungszeit zwischen der ersten Gabe von Mosunetuzumab und dem Ende des Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums von 90 Tagen lag zum Datenschnitt am 27. August 2021 bei knapp 8 Monaten. Als häufigstes UE wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei knapp der Hälfte der Studienpopulation beobachtet. CRS-Ereignisse traten überwiegend in Zyklus 1 auf und standen hauptsächlich mit der Verabreichung der Dosis an Tag 1 und Tag 15 in Zusammenhang. Alle dokumentierten CRS-Ereignisse wurden behoben. Zur Prävention eines CRS sollen Personen, die Mosunetuzumab erhalten, entsprechend der Fachinformation mindestens bis Zyklus 2 mit Corticosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika vorbehandelt werden. Andere häufige UE (≥ 20 % Inzidenz nach PT) waren Neutropenie, Fatigue, Fieber, Kopfschmerz, Hypophosphatämie und Pruritus. Die meisten UE waren vom Schweregrad 1 oder 2, die UE Neutropenie / Neutrophilenzahl verringert und Hypophosphatämie traten auch häufig mit Schweregrad ≥ 3 auf. CRS wurde bei knapp einem Viertel der Studienpopulation als SUE eingeordnet. Zum Datenschnitt vom 27. August 2021 führten 4 UE in der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 zu einem Behandlungsabbruch, davon in 2 Fällen aufgrund von CRS.

UE von besonderem Interesse präsentierten sich zum Großteil mit einem Schweregrad < 3 mit Ausnahme von Neutropenie, die am häufigsten mit Schweregrad 3–4 berichtet wurde, sowie Ereignisse von Anämie / verringertem Hämoglobin, die bei etwa der Hälfte der Fälle mit Schweregrad ≥ 3 auftrat. Weitere UE von besonderem Interesse, die zum Datenschnitt am 27. August 2021 berichtet wurden, waren CRS, Flare-Reaktion, hepatische Ereignisse, Infektionen, Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung, die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende unerwünschte Nebenwirkung bezüglich Kognition und Bewusstsein, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen sowie Thrombozytopenie. Da keine Langzeitdaten zur Sicherheit zur Verfügung stehen und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Mosunetuzumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Personen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens 2 vorherige systemische Behandlungen erhalten haben. Die Nutzenbewertung von Mosunetuzumab basiert auf der FL-RP2D-Kohorte der zulassungsbegründenden Studie GO29781. Es handelt sich bei der Studie GO29781 um eine laufende multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase-I/II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab u. a. für Personen mit follikulärem Lymphom untersucht wurde.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie GO29781 werden in Tabelle 17 zusammengefasst. Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der FL-RP2D-Kohorte der Studie GO29781 (Datenschnitt 27. August 2021)

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	FL-RP2D-Kohorte N = 90	
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	8 (8,9)	
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI] ^{1),2)}	n. e. [n. e.; n. e.]	
<i>Gesamtüberleben zu Monat 12</i>		
Personen unter Risiko, n (%) ³⁾	67 (74,4)	
% [95%-KI] ¹⁾	93,0 [87,6; 98,4]	
Morbidität		
EQ-5D VAS Baseline-Wert	n ⁵⁾ = 78	73,7 (20,2)
<i>Veränderung des EQ-5D VAS zu Baseline, MW (SD)⁴⁾</i>		
Zyklus 2 Tag 1	n ⁵⁾ = 72	-0,2 (11,1)
Zyklus 4 Tag 1	n ⁵⁾ = 68	5,3 (15,2)
Lebensqualität		
FACT-LymS Baseline-Wert	n ⁵⁾ = 81	47,6 (8,5)
<i>Veränderung des FACT-LymS zu Baseline, MW (SD)⁴⁾</i>		
Zyklus 2 Tag 1	n ⁵⁾ = 76	-1,0 (7,7)
Zyklus 4 Tag 1	n ⁵⁾ = 73	2,7 (6,7)
Zyklus 6 Tag 1	n ⁵⁾ = 64	2,8 (7,4)
Sicherheit		
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	63 (70,0)	
SUE, n (%)	42 (46,7)	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	4 (4,4)	

¹⁾ Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Beobachtungsdauer (Tage), Median (min; max): 556 (60; 837).

³⁾ Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, bzw. Personen mit Lost to Follow-Up wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert. Zum Datenschnitt am 27. August 2021 war keine Person Lost to Follow-Up.

⁴⁾ Es wurden nur Fragebögen von Personen berücksichtigt, die die Studienmedikation zum jeweiligen Zyklus erhielten. Eventuell erhobene Fragebögen von Personen, die bereits aus der Therapie ausgeschieden waren, wurden nicht berücksichtigt.

⁵⁾ Anzahl an auswertbaren Fragebögen zum jeweiligen Zeitpunkt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension - 5 Level; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.

Referenzen

1. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Lunsumio (Mosunetuzumab) European public assessment report EMEA/H/C/005680/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 22.04.2022. [Zugriff: 07.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **FACIT.org.** Scoring of the FACIT measures [online]. 2021. [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.facit.org/scoring>.
4. **Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al.** EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd edition [online]. Brussels (BEL): European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); 2001. [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018/033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 07.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf.
6. **Roche Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Mosunetuzumab (Lunsumio), 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 [unveröffentlicht]. 2022.
7. **Roche Pharma.** Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Berlin (GER): 06.2022. [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. **Roche Pharma, Genentech.** An open-label, multicenter, phase I/Ib 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 (GO29781): statistical analysis plan, version 2 [unveröffentlicht]. 2021.
9. **Roche Pharma, Genentech.** 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 (GO29781): clinical study report, interim CSR, report no. 1106874 [unveröffentlicht]. 2022.

10. **Roche Pharma, Genentech.** 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 (GO29781): study protocol [unveröffentlicht]. 2021.
11. **Roche Pharma, Genentech.** 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 (GO29781): update interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.

Anhang 1: Kriterien des Ansprechens nach Cheson et al. (2007) [1]

Komplettes Ansprechen (CR)

- Vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Krankheit und krankheitsbedingter Symptome, falls vor der Therapie vorhanden.
 - PET bei Fluordesoxyglucose (FDG)-aviden Lymphomen: negativ ohne Größenbeschränkung.
 - Lymphknoten, die vorher > 15 mm betragen, mussten sich auf ≤ 15 mm Längsachsendurchmesser (LAD) zurückbilden.
 - Lymphknoten, die zwischen > 10 mm und ≤ 15 mm betragen, mussten sich auf ≤ 10 mm LAD zurückbilden.
- Milz und Leber normal groß und läsionsfrei.

Partielles Ansprechen (PR)

- Reduktion der Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser (SPD) ≥ 50 % der max. 6 dominantesten Lymphknoten.
- Keine Zunahme der Größe anderer Läsionen, der Leber oder Milz.
- Reduktion der SPD ≥ 50 % von Läsionen in Leber oder Milz bzw. Reduktion des LAD ≥ 50 % bei solitären Läsionen.
- Eine Beteiligung anderer Organe ist in der Regel beurteilbar und es sollte keine messbare Erkrankung vorliegen.
- Keine neuen Läsionen (z. B. Läsionen > 1,5 cm in beliebiger Achse).
- PET bei FDG-aviden Lymphomen: bei Personen ohne PET-Scan vor der Behandlung oder wenn der PET-Scan vor der Therapie positiv war, sollte der PET-Scan nach der Behandlung an mindestens einer zuvor betroffenen Stelle positiv sein.
- Bei Personen mit FL ist eine PET-Untersuchung nur bei einer oder höchstens 2 residual mass indiziert, die sich im CT um mehr als 50 % zurückgebildet haben; Personen mit mehr als 2 verbleibenden Läsionen sind wahrscheinlich nicht PET-negativ und sollten als partielle Responder betrachtet werden.

Krankheitsprogression (PD)

- Neue Läsionen > 1,5 cm achsenunabhängig während oder am Ende der Therapie.
- Zunahme der SPD ≥ 50 % der Bestandsläsionen oder einer einzelnen Läsion oder in der Größe anderer Läsionen (z. B. in Leber oder Milz).
- Bei Kurzachsendurchmesser (KAD) > 1,0 cm: Zunahme des LAD ≥ 50 %.
- PET bei FDG-aviden Lymphomen: positiv.
- Lymphknoten als anormal gewertet, wenn:
 - LAD > 1,5 cm, unabhängig von KAD.
 - Wenn LAD 1,1–1,5 cm, sollte er nur dann als anormal angesehen werden, wenn KAD ≥ 1,0 cm.
 - Lymphknoten < 1,0 cm in jeder Achse werden nicht als ein Rezidiv oder Krankheitsprogress betrachtet.

Anhang 2: Vorgehen zur Erfassung der UE von besonderem Interesse

Tabelle 18: Vorgehen zur Erfassung der UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse	Erfassung
Zytokin- Freisetzungssyndrom	Erfassung mittels PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom
Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse	Erfassung mittels der PT: Amnesie, Aphasie, Schlaganfall, kognitive Störung, verwirrter Zustand, Delirium, depressive Bewusstseinssebene, Aufmerksamkeitsstörung, Enzephalopathie, Halluzination, visuelle Halluzination, hepatische Enzephalopathie, Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, Lethargie, Gedächtnisschwäche, Neurotoxizität, psychotische Störung, Krampfanfall, Somnolenz, Subduralhämatom, Synkope, Schwindel
Hämatologische Ereignisse	Erfassung mittels der PT: Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl erniedrigt, Anämie, Hämoglobin erniedrigt, disseminierte intravasale Koagulopathie
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose	Erfassung mittels der PT: hämophagozytische Lymphohistiozytose Erfassung mittels LLT: Makrophagenaktivierungssyndrom
Tumorlyse-Syndrom	Erfassung mittels PT: Tumorlyse-Syndrom
Flare-Reaktion	Erfassung mittels PT: Flare-Reaktion Erfassung mittels Angaben im eCRF: Vermutete Flare-Reaktion, UE von besonderem Interesse Grad 2 Flare-Reaktion
Hepatische Ereignisse, einschließlich DILI ¹⁾	Erfassung mittels PT: ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin erhöht, Hyperbilirubinämie, Bilirubin im Blut erhöht, Amylase erhöht, Hyperamylasämie Erfassung mittels HLT: Leberfunktionsanalysen
Infektionen	Erfassung mittels SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	Erfassung mittels SMQ: interstitielle Lungenerkrankung
Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel	Erfassung mittels PT: Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers über das Produkt

¹⁾ Definition der DILI: ALT oder AST mindestens dreifach erhöht gegenüber der Obergrenze bzw. dem Ausgangswert in Kombination mit 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.

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung; eCRF: elektronischer Prüfbogen; LLT: Lowest Level Term; HLT: High-Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Anhang 3: Modifizierte CRS-Einstufungsskala

Appendix 16 Modified Cytokine Release Syndrome Grading System

Grade	Toxicity
Grade 1	Symptoms are not life threatening and require symptomatic treatment only, e.g., fever, nausea, fatigue, headache, myalgias, malaise
Grade 2	Symptoms require and respond to moderate intervention Oxygen requirement <40% or Hypotension responsive to fluids or low dose ^a of one vasopressor or Grade 2 organ toxicity
Grade 3	Symptoms require and respond to aggressive intervention Oxygen requirement ≥40% or Hypotension requiring high dose ^b or multiple vasopressors or Grade 3 organ toxicity or Grade 4 transaminitis
Grade 4	Life-threatening symptoms Requirement for ventilator support or Grade 4 organ toxicity (excluding transaminitis)
Grade 5	Death

Note: All CRS events observed on the GO29781 study prior to the implementation of the Lee et al. grading scale (2014) should be re-graded using the updated scale.

Source: Lee DW, et al. Blood 2014;124:188–95.

^a Low-dose vasopressor: single vasopressor at doses below that shown in the table below.

^b High-dose vasopressor: as defined in the table below.

High-Dose Vasopressor (duration ≥3 hours)	
Pressor	Dose
Norepinephrine monotherapy	≥20 mcg/min
Dopamine monotherapy	≥10 mcg/kg/min
Phenylephrine monotherapy	≥200 mcg/min
Epinephrine monotherapy	≥10 mcg/min
If on vasopressin	Vasopressin + norepinephrine equivalent of ≥10 mcg/min ^a
If on combination vasopressors (not vasopressin)	Norepinephrine equivalent of ≥20 mcg/min ^a

mcg=microgram; min=minute; VASST=Vasopressin and Septic Shock Trial.

Source: Russell et al. N Engl J Med 2008;358:877–88.

^a VASST vasopressor equivalent equation: norepinephrine equivalent dose=[norepinephrine (mcg/min)]+[dopamine (mcg/kg/min)]+[phenylephrine (mcg/min) ÷ 10].