

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Loncastuximab tesirin (Zynlonta<sup>®</sup>)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

**Modul 4A**

*Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach  
zwei oder mehr Linien systemischer Therapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>16</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	79
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	84
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	86

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	86
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	86
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	86
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	87
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	87
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	87
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	90
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	90
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	90
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	91
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	91
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	93
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	93
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	94
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	94
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	94
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	98
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	102
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	103
4.3.2.3.1	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	105
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	105
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	119
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.3.1	Endpunkte zur Mortalität – weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.3.2	Endpunkte zur Morbidität – weitere Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.3.3	Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen .....	161
4.3.2.3.3.4	Endpunkte zur Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	266
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	269
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	271
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	271
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	273
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	288
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	289
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	289

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	289
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	289
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	290
4.6	Referenzliste.....	292
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>299</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>306</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>309</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>310</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>326</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>353</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der für die Zusatznutzenableitung relevanten Ergebnisse aus der Studie LOTIS-2.....	31
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren identifizierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie LOTIS-2 .....	49
Tabelle 4-5: In der Studie LOTIS-2 a priori definierte Subgruppenkategorien.....	66
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	85
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	85
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	87
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	88

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	89
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	91
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	91
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	92
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-37: Patientenverteilung in der Studie LOTIS-2 .....	116
Tabelle 4-38: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der Studie LOTIS-2 – weitere Untersuchungen .....	118
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	120
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse).....	130
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse).....	132
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Rezidivfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-56: Rücklaufquote des EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse).....	155
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9).....	157
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-Lym“ – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „FACT-Lym“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-61: Rücklaufquote des FACT-Lymphom Gesamtscore – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse).....	164

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	176
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	180
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	184
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	188
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Lymphom Subskala“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	192
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Lymphom TOI“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	196
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	200
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	204
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – ohne Progressionsereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	219
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „AESI – infusionsbedingte Reaktion“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10$ % der Patienten oder bei 10 Patienten und $\geq 1$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT, die bei $\geq 5$ % der Patienten oder bei 10 Patienten und $\geq 1$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5$ % der Patienten oder bei 10 Patienten und $\geq 1$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben (deskriptiv)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	255
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-G GP5“ – weitere Untersuchungen.....	257
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „FACT-G GP5“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-82: Rücklaufquote des FACT-G GP5 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	259
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse) .....	260
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9) .....	262
Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie LOTIS-2 .....	266
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der für die Zusatznutzenableitung relevanten Ergebnisse aus der Studie LOTIS-2.....	274
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	288
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ADCT-402-201 (LOTIS-2) – gemäß TREND.....	326
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOTIS-2 .....	354

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	124
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	125
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (Finaler Datenschnitt vom 15.09.2022) – Studie LOTIS-2.....	125
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	134
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	134
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2 .....	135
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	135
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	136
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	136
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	141
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	142
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2 .....	142
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	143
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	143
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	144
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	148

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	149
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	149
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	150
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	150
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	151
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve zur EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	156
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve zur EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	156
Abbildung 26: Graphischer Verlauf der Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2 .....	159
Abbildung 27: Graphischer Verlauf der Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	160
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.	168
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	168
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 4$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.	169
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.	169
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	170
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom TOI (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 18$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	170
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 17$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	171
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 26$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2 .....	171
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.	172

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	172
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 4$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.	173
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 5$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.	173
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	174
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom Trial Outcome Index (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 18$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	174
Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 17$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	175
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 26$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	175
Abbildung 44: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	178
Abbildung 45: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	179
Abbildung 46: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	182
Abbildung 47: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	183
Abbildung 48: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	186
Abbildung 49: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	187
Abbildung 50: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	190
Abbildung 51: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	191

Abbildung 52: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Subskala gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	194
Abbildung 53: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Subskala gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	195
Abbildung 54: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Trial Outcome Index gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	198
Abbildung 55: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Trial Outcome Index gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	199
Abbildung 56: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	202
Abbildung 57: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	203
Abbildung 58: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	206
Abbildung 59: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	207
Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve zu den UE (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	213
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	214
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	214
Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	215
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve zu den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	215
Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve zu den UE (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	216
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	216
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	217
Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	217

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve zu den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	218
Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve zu den UE ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	220
Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	220
Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	221
Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	221
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve zu den UE ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	222
Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	222
Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	223
Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	223
Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve zu den UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	225
Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	226
Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	226
Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve zu den UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	227
Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	227
Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	242
Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	243
Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) nach SOC und PT – Neutropenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	243
Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq$ 3) nach SOC und PT – Thrombozytopenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	244

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Anämie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	244
Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Leukopenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	245
Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Lymphopenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	245
Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	246
Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	246
Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	247
Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	247
Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Hypophosphatämie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2....	248
Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	248
Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	249
Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	252
Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	252
Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	253
Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	253
Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	254
Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2.....	261
Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2.....	261

Abbildung 104: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-G GP5 gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2 .....	264
Abbildung 105: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-G GP5 gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2 .....	265
Abbildung 106: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie LOTIS-2 (1. Datenschnitt vom 06.04.2020).....	350
Abbildung 107: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie LOTIS-2 (3. Datenschnitt vom 01.03.2021).....	351
Abbildung 108: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie LOTIS-2 (5. Datenschnitt vom 15.09.2022).....	352

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABW	Angepasstes Körpergewicht
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
BCL	B-Zell Lymphom
Beta-HCG	Humanes Choriongonadotropin beta
BL	Studienbeginn (Baseline)
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CAR-T-Therapie	Chimäre Antigenrezeptor T-Zell-Therapie
CD19	Cluster of Differentiation 19
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIT	Chemoimmuntherapie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRR	Gesamtansprechrate (Complete Response Rate)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EOS	End of Study
EOT	End of Treatment
EQ-5D VAS	EurolQoL-5 Dimensions Visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	EurolQoL-5 Dimensions-5 Levels
EU-CTR	Europäische Union Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GP5	General Population 5
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
i. v.	Intravenös
ICF	Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LS-Mean	Least Square-Mittelwert
LymS	Lymphom-Subskala
Max	Maximum
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MYC	MYC Onkogen
MZBCL	Marginalzonen B-Zell Lymphom
MZL	Marginalzonen-Lymphom
N	Anzahl an Patienten in der Analyse
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
n. e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institut
NE	Not evaluable (Nicht beurteilbar)
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (Not Otherwise Specified)
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p. o.	Per oral
PBD	Pyrralobenzodiazepin
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
Pola-BR	Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PP	Per-Protokoll
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PT	Preferred Term
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
q. 2w.	Alle zwei Wochen
q. 3w.	Alle drei Wochen
q. 4w.	Alle vier Wochen
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-free Survival)
R-GemOx	Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
SAESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Serious Adverse Events of Special Interest)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
StD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being)
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab + Lenalidomid
TEAE	Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events)
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
TSL	Tumorlyse-Syndrom
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normwertgrenze (Upper Limit of Normal)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma, HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Das Anwendungsgebiet (AWG) von Loncastuximab tesirin umfasst neben Patienten mit einem r/r DLBCL auch Patienten mit einem r/r HGBL. Zur Einteilung lymphatischer Neoplasien, zu welcher die Tumorentitäten DLBCL und HGBL gehören, wurde von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ein Klassifikationssystem eingeführt. Gemäß der fünften Auflage dieser WHO-Klassifikation bildet HGBL eine Gruppe mit exklusiven Genexpressionsmerkmalen unter gleichzeitiger Anerkennung einer variablen Morphologie (1, 2). Bei nachfolgender Verwendung des Begriffes DLBCL ist dessen Subtyp HGBL inbegriffen und wird nicht jeweils gesondert ausgewiesen.

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der einarmigen, multizentrischen, Phase-II-Zulassungsstudie LOTIS-2. Ein Vergleich gegenüber der in Modul 3A – Abschnitt 3.1 hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie und des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, welche die Behandlungsregime Chimäre Antigenrezeptor T-Zell (CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (alloSZT/autoSZT), Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len) umfasst, ist folglich nicht gegeben.

##### **Datenquellen**

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> sowie Cochrane) und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Suchportal der WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP], Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency [EMA] und Arzneimittel-Informationssystem [AMIce]) durchgeführt. Zusätzlich wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten relevanten Studien durchgeführt. Für die vorliegende Fragestellung konnte keine RCT identifiziert werden. Deswegen wurden die zuvor aufgeführten Datenbanken zusätzlich auf weitere Untersuchungen systematisch durchsucht.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt. Mit der Zulassungsstudie LOTIS-2 wurde ausschließlich eine einarmige Studie mit Relevanz für die Nutzenbewertung identifiziert.

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

Die Charakteristika der Zulassungsstudie LOTIS-2 wurden anhand der Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs Statement (TREND-Statement) dargestellt (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte wurde jeweils anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA untersucht (siehe Anhang 4-F). Dazu wurden endpunktübergreifende und -spezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet. Sofern keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre, wurde eine Einstufung in die Kategorie niedrig vorgenommen. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Ergebnisse der Studie LOTIS-2 wurden analog der Präspezifizierung im Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol, CTP) bzw. im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) dargestellt und ggf. um weitere Effektmaße ergänzt. Alle Endpunkte wurden auf Basis des einarmigen Studiendesigns deskriptiv beschrieben.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden bei den Sicherheitsanalysen ebenso unerwünschte Ereignisse (UE) einbezogen, die auch nach der Sicherheitsnachbeobachtung (Behandlungsende + 30 Tage) erfasst wurden.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte sowie der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen einzelner Sensitivitätsanalysen (siehe 4.2.5.4) erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die a priori definierten Subgruppen (siehe 4.2.5.5). Da auf Basis der einarmigen Studie die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich ist, wurden alle Subgruppenanalysen im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Im vorliegenden Modul 4A werden die Datenschnitte vom 06.04.2020 (1. Datenschnitt) sowie vom 01.03.2021 (3. Datenschnitt) vollständig für alle Endpunkte dargestellt. Ergänzend findet sich zum Gesamtüberleben der finale Datenschnitt vom 15.09.2022, welcher nur zu diesem Endpunkt neue und relevante Erkenntnisse liefert (siehe ausführliche Beschreibung der Datenschnitte in Abschnitt 4.2.5.2).

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

### Charakterisierung der Therapiesituation zur Einstufung der Relevanz der Ergebnisse im vorliegenden AWG

Beim r/r DLBCL und HGBL handelt es sich um eine aggressive neoplastische Erkrankung lymphatischer B-Zellen (3). Die Patienten im zugrundeliegenden AWG sind durch ein fehlendes Ansprechen auf die Behandlung oder durch das wiederholte Auftreten eines Rezidivs charakterisiert. Es handelt sich damit um bereits mehrfach vorbehandelte Patienten mit schlechter Prognose, für die gegenwärtig noch kein allgemeiner Behandlungsstandard etabliert ist und die als nahezu austherapiert charakterisiert werden können. Die Patienten mit dem Subtyp eines HGBL, welche in Abwesenheit von prospektiven klinischen Daten analog zu DLBCL-Patienten behandelt werden, weisen durch die Aggressivität der vorliegenden Anomalien eine noch schlechtere Krankheitsprognose auf. Die Therapieentscheidungen sowie die Therapieziele werden jeweils maßgeblich durch krankheits- und patientenindividuelle Merkmale bestimmt (4).

Kurative Behandlungsansätze in der vorliegenden Therapiesituation umfassen die CAR-T-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel) sowie die autoSZT und die alloSZT, für welche insgesamt allerdings weniger als 40 % der betroffenen Patienten infrage kommen (5, 6). So müssen für die Verabreichung einer CAR-T-Therapie neben einem ausreichenden Gesundheitszustand auch weitere potenzielle Kriterien für eine Eignung erfüllt sein. Der Therapieerfolg ist neben einem vollständigen Ansprechen auf die Therapie auch von einer ausreichenden Zellentnahme, der Herstellung oder der Zugänglichkeit und Wartezeit der Therapie in spezialisierten Zentren abhängig (4, 7). Eine alloSZT nach vorausgegangener autoSZT erhalten insgesamt weniger als 5 % der Patienten meist aufgrund ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten (8).

Ein hoher therapeutischer Bedarf besteht insbesondere für nicht hochdosis-fähige Patienten, welcher trotz Zulassung der zwei neuen Therapieoptionen Pola-BR und Tafa-Len weiterhin besteht. Beide neuen Therapieoptionen haben sich in der Versorgung sowie in den deutschen und internationalen Leitlinien etabliert und die bisher verfügbaren unspezifischen Behandlungsoptionen in die späteren Therapielinien verschoben (3, 4). Die Sicherheitsprofile und hervorgerufenen Nebenwirkungen der gegenwärtigen Kombinationstherapien stellen bei der Behandlung nach der intensiven Vorbehandlung bei vorliegenden Komorbiditäten und hohem Alter eine Herausforderung dar. Gleichzeitig sind mit Ansprechraten von 40–60 %, bis zu 60 % der Patienten weiterhin nicht durch diese Therapien behandelbar. Zudem weisen über die Hälfte der Patienten kein langfristiges bzw. nachhaltiges Therapieansprechen auf (9, 10).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass angesichts des beträchtlichen Anteils an Patienten, bei denen die Krankheit nach den derzeit zugelassenen Therapien erneut auftritt, nach wie vor ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer innovativen, sicheren, wirksamen und gut zugänglichen Behandlung für das r/r DLBCL und HGBL besteht. Der therapeutische Bedarf bei den Patienten im AWG ist allein aufgrund der vorliegenden Therapiesituation nach

Versagen von zwei oder mehr systemischen Therapien, Unverträglichkeit gegen diese sowie des Fehlens an wirksamen Behandlungsoptionen für einige Patienten, als hoch einzustufen.

### **Ergebnisse der Studie LOTIS-2**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie LOTIS-2 bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und HGBl nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie basierend auf dem 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 dargestellt. Dieser Datenschnitt ermöglicht eine gemeinsame Bewertung anhand aller patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Auf Basis des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 lässt sich durch die vergleichbaren Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 keine abweichende Zusatznutzenbewertung ableiten. Ergänzend erfolgt die Darstellung des finalen Gesamtüberlebens mit Datenschnitt vom 15.09.2022. Das einarmige Studiendesign ermöglicht insgesamt die Einstufung eines Zusatznutzens mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes.

In der Studie LOTIS-2 zu Loncastuximab tesirin wurde eine breite und repräsentative Patientenpopulation mit r/r DLBCL einschließlich der gängigen Subtypen mit Hochrisikomerkmale, wie z. B. Double-Hit/Triple-Hit Lymphome (HGBl), ein transformiertes DLBCL, eine primär refraktäre Erkrankung oder eine refraktäre Erkrankung gegenüber allen vorherigen Therapien, untersucht. Weiterhin wurde die Rekrutierung auch nicht hinsichtlich einer Eignung für eine Transplantation eingeschränkt. Der nachfolgend beschriebene Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis von Loncastuximab tesirin stellt auf Basis der eingeschlossenen Patientenpopulation einen vergleichsweise größeren Nutzen und eine bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als in einem sehr selektiv ausgewählten Patientenkollektiv dar.

#### ***Mortalität***

In der Zulassungsstudie LOTIS-2 verstarben bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 insgesamt 96 der 145 Patienten (66,2 %). Die mediane Überlebensdauer betrug 9,53 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI] [6,93; 11,47]). Zu Monat 12 und Monat 24 lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 39,0 % (95 %-KI [30,8; 47,1]) bzw. 27,4 % (95 %-KI [19,5; 35,9]).

Zum finalen Datenschnitt vom 15.09.2022 verstarben mit 66,9 % in etwa vergleichbar viele Studienteilnehmer wie zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021. Das mediane Gesamtüberleben betrug daher weiterhin 9,53 Monate (95 %-KI [6,74; 11,47]). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren lag bei 28,6 % (95 %-KI [21,2; 36,5]).

Hinsichtlich der Patienten mit HGBl wurde das mediane Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt noch nicht erreicht.

#### ***Gesamtschau Mortalität***

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale, stellt das erzielte mediane Gesamtüberleben von 9,53 Monaten sowie einer 3-Jahres-Überlebensrate von 28,6 % unter der Monotherapie

Loncastuximab tesirin bei dieser intensiv vorbehandelten Patientenpopulation eine therapierelevante Verbesserung dar und ist somit von hoher Relevanz für die klinische Versorgung. Für die Nutzenkategorie Mortalität kann daher ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Morbidität**

#### *Ansprechen*

In der Studie LOTIS-2 erreichten mit 48,3 % fast die Hälfte aller Patienten (70/145; 95 %-KI [39,9; 56,7]) ein Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR), beurteilt anhand eines unabhängigen Reviews. Als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) erzielten 24,8 % (36/145) ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) und 23,4 % (34/145) ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR). Während die Erkrankung bei 15,2 % der Studienpopulation (22/145) stabil blieb, erfuhren 20,7 % der Patienten (23/145) im Verlauf der Studie eine Krankheitsprogression. Die Ergebnisse zur ORR konnten anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalyse unter Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt (72/145; 49,7 %) bestätigt werden.

Von den 70 Patienten, welche eine CR oder PR gemäß unabhängigem Review erfahren haben, wiesen 32,9 % (23/70) der Patienten eine Krankheitsprogression auf oder waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben. Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) betrug 13,37 Monate (95 %-KI [6,87; n. e.]) und war damit als sehr langfristig zu beurteilen. Die DOR für Patienten mit einer CR wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines andauernden Ansprechens lag zu Monat 12 bei 54,8 % (95 %-KI [37,9; 68,8]) und zu Monat 24 sogar noch bei 40,1 % (95 %-KI [20,8; 58,7]). Auch die DOR auf Basis von klinischen Parametern einer Krankheitsprogression zeigte bei einer Ereignisrate von 34,4 % mit medianen 13,37 Monaten (95 %-KI [5,98; n. e.]) vergleichbare Ergebnisse zur Hauptanalyse.

Neben einer sehr langfristigen DOR, trat ein Ansprechen insbesondere zeitnah unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin ein. Die kurze Zeit bis zum Therapieansprechen (Time-to-Response, TTR) von medianen 41 Tagen (95 %-KI [35; 247]) bzw. 1,3 Monaten verdeutlicht, dass die Mehrheit der Therapieansprecher bereits nach zwei Dosen der Intervention (erster Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung) ein Ansprechen zeigte. Das schnelle Ansprechen umfasst hierbei auch das Erreichen einer CR, welche im Median nach 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten eintrat. Dies ist vor allem für die Behandlung eines aggressiven, schnell fortschreitenden DLBCL von großer Bedeutung.

Bezüglich der Patienten mit Hochrisikomerkmale konnte bei HGBL-Patienten mit 45,5 % (5/11) ein hoher Anteil an Patienten mit einer CR erzielt werden. Die DOR wurde bei den HGBL-Patienten noch nicht erreicht, es wies jedoch nur ein Patient (1/5; 20,0 %) ein Ereignis auf.

*Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)*

Etwa die Hälfte der Patienten (50,3 %; 73/145) hatte in der Studie LOTIS-2 ein PFS-Ereignis gemäß unabhängigem Review. Das mediane PFS betrug 4,93 Monate (95 %-KI [2,89; 8,31]). Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein PFS-Ereignis zu erleiden oder verstorben zu sein lag zu Monat 12 bei 33,5 % (95 %-KI [23,3; 44,0]) und zu Monat 24 bei 24,5 % (95 %-KI [14,5; 36,0]).

Während unter Beurteilung des PFS gemäß Einstufung durch den Prüfarzt mit 72,4 % (medianes PFS: 2,89 Monate (95 %-KI [2,63; 3,91])) ein etwas höherer Anteil an Patienten ein PFS-Ereignis aufwies, bestätigte die Sensitivitätsanalyse anhand einer klinischen Progression als Ereignis (53,8 %; medianes PFS: 4,40 Monaten (95 %-KI [2,73; 7,23])) das Resultat der Hauptanalyse.

Hinsichtlich der HGBL-Patienten wiesen sechs der elf Patienten (54,5 %) eine Krankheitsprogression oder das Ereignis eines Todes auf. Die mediane Zeit bis zum PFS betrug 9,13 Monate (95 %-KI [1,31; n. e.]).

*Rezidivfreies Überleben (Relapse-free Survival, RFS)*

In der Studie LOTIS-2 konnte nur bei sechs der 36 Patienten (16,7 %) mit erreichter CR ein Rezidiv oder Tod nachgewiesen werden. Das mediane RFS wurde noch nicht erreicht (95 %-KI [13,37; n. e.]). Die Wahrscheinlichkeit kein RFS-Ereignis zu Monat 12 und Monat 24 zu erlangen, lag bei 83,2 % (95 %-KI [60,5; 93,5]) bzw. bei 71,7 % (95 %-KI [46,5; 86,6]).

Von den fünf HGBL-Patienten mit einem vollständigen Ansprechen, konnte bei nur einem Patienten (20,0 %; 1/5) ein Rezidiv beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde noch nicht erreicht.

*EuroQol-5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)*

Eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte im Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wiesen 40,8 % (53/130) und damit weniger als die Hälfte der Patienten in der patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO)-Analyse-Population auf. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer zeigte demnach eine Verbesserung oder einen stabilen Gesundheitszustand. Eine Verschlechterung trat im Median nach 4,73 Monaten (95 %-KI [2,83; 7,16]) ein.

Über den Studienverlauf hinweg ist erkennbar, dass sich, mit Ausnahme zu Zyklus 2 Tag 1, die durchschnittliche Veränderung gegenüber Studienbeginn im Gesundheitszustand unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin bis zum Zyklus 9 Tag 1 verbesserte. Folglich lässt sich anhand der mittleren Veränderung in der EQ-5D VAS ein Trend zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Laufe der Zeit ableiten. Daraus lässt sich schließen, dass die Behandlung mit Loncastuximab tesirin die Patienten nicht signifikant beeinträchtigt bzw. das hohe Therapieansprechen und die gute Krankheitskontrolle unter Loncastuximab tesirin zum Erhalt bzw. Verbesserung des Gesundheitszustandes beitragen.

### *Gesamtschau Morbidität*

Die Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielte bei stark vorbehandelten Patienten mit DLBCL, einschließlich Hochrisikomerkmale wie primärer Refraktärität, eine hohe Ansprechrate (48,3 %), ein schnelles Therapieansprechen (im Median 1,3 Monate bis zum ersten Ansprechen sowie 1,5 Monate bis zum vollständigen Ansprechen) und insbesondere ein langanhaltendes bzw. dauerhaftes Ansprechen von 13,37 Monaten, welches auch nach Absetzen der Therapie noch anhielt. Im deskriptiven Vergleich gegenüber den potenziellen Vergleichstherapien trat ein Therapieansprechen unter der Monotherapie Loncastuximab tesirin schneller ein und war dementsprechend auch früher zu beurteilen. Dies bringt einen weiteren Vorteil mit sich, da die Patienten ohne Therapieansprechen nicht länger der Therapie ausgesetzt werden müssen als notwendig.

Auch die EMA erkennt die Ergebnisse zur Gesamtansprechrate als klinisch bedeutsam bzw. zur Dauer des Ansprechens als klinisch hochrelevant an (2). Das hohe Ansprechen unter der Behandlung spiegelte sich gleichzeitig auch in einer guten Krankheitskontrolle (medianes PFS: 4,93 Monate; RFS zu Monat 24: 71,7 %) unter Loncastuximab tesirin wider, welche zudem zwölf Patienten in der Studie LOTIS-2 ein „Bridging“ (Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung) zur SZT ermöglichte. Gleichzeitig konnte anhand des patientenberichteten Fragebogens EQ-5D VAS nachgewiesen werden, dass die Mehrheit der Patienten keine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte im Gesundheitszustand erlitt und sich über den Verlauf der Studie vielmehr ein Trend zur Verbesserung zeigte.

Zusammenfassend erweist sich Loncastuximab tesirin als sehr wirksam. Die positiven Effekte in der Nutzenkategorie Morbidität sind unter Berücksichtigung des Erhalts bzw. Trends zur Verbesserung des Gesundheitszustandes von hoher klinischer Relevanz. Für die Nutzenkategorie Morbidität kann daher mindestens ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LOTIS-2 anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) beurteilt. In den Skalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden, Lymphom-Subskala, Lymphom Trial Outcome Index (TOI), Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) Gesamtscore und FACT-Lymphom Gesamtscore erfuhren zwischen 17,7 % (Lymphom Subskala) und 38,5 % (funktionelles Wohlbefinden) der Patienten eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte. Damit konnte beim überwiegenden Anteil der Patienten in der Studie die Lebensqualität stabilisiert und erhalten werden. Eine Verschlechterung trat im Median für das funktionelle (5,09 Monate (95 %-KI [4,21; 10,64])) und körperliche Wohlbefinden (5,78 Monate (95 %-KI [3,48; n. e.])) am frühesten ein. Für die Lymphom-Subskala, den Lymphom TOI sowie den Lymphom Gesamtscore konnte eine klinisch relevante mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 12,22 Monaten unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielt werden. Auch für den FACT-G Gesamtscore war die Zeit bis zur Verschlechterung mit medianen 9,69 Monaten klinisch relevant verzögert.

Über den Studienverlauf hinweg konnte ebenfalls hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-Lym überwiegend ein Erhalt bzw. eine Stabilisierung unter Loncastuximab tesirin beobachtet werden. Für das emotionale Wohlbefinden sowie die Lymphoma-Subskala war sogar eine leichte Tendenz zur Verbesserung zu erkennen.

#### *Gesamtschau zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Mit Loncastuximab tesirin steht im AWG eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von DLBCL-Patienten über eine längere Zeit stabilisieren sowie teils sogar verbessern kann.

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### ***Sicherheit***

Nachfolgend werden die unter der Behandlung aufgetretenen UE dargestellt, welche unabhängig vom Zusammenhang mit der Intervention Loncastuximab tesirin erhoben wurden.

#### *Gesamtraten zu den UE*

In der Studie LOTIS-2 trat bei 98,6 % (143/145) der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf. Von diesen wiesen 141 Studienteilnehmer auch mindestens ein nicht schweres (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad < 3) UE (97,2 %) auf. Die Gesamtrate an UE sowie die nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE traten mit medianen 0,13 Monaten (95 %-KI [0,07; 0,16]) früh unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin ein.

Mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  wiesen 73,8 % (107/145) der Studienteilnehmer auf und 39,3 % (57/145) hatten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Während ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  zeitnah nach der Einnahme der Intervention beobachtet werden konnte (Median: 1,45 Monate; 95 %-KI [0,95; 2,45]), trat ein SUE im Median erst nach 6,44 Monaten (95 %-KI [3,48; n. e.]) auf. Ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE wurde bei 24,8 % (36/145) der Patienten berichtet (Median: 9,10 Monate; 95 %-KI [5,62; 19,38]). Die Hauptgründe für einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE lagen im Nachweis von anormalen Leberfunktionstest, wie einer erhöhten Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) oder einer erhöhten alkalischen Phosphatase im Blut.

In Bezug auf die progressionsbereinigten UE ergaben sich für die UE und nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) keine abweichenden Ergebnisse zur Hauptanalyse. Hingegen konnte bei einem Patienten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  (73,1 %) sowie bei zwei Patienten ein SUE (37,9 %) einer Krankheitsprogression zugeordnet werden.

#### *UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)*

Nur sechs Patienten (4,1 %) zeigten im Verlauf der Studie ein AESI einer infusionsbedingten Reaktion, welche allesamt als nicht schwer (CTCAE Grad < 3) klassifiziert wurden. Kein Patient erlitt ein schweres (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) oder schwerwiegendes Ereignis.

*UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT)*

In der Studie LOTIS-2 waren bei den Patienten mit mindestens einem UE unter Loncastuximab tesirin u. a. am häufigsten Ereignisse aus den Systemorganklassen der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, gastrointestinale Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen betroffen. Zu den häufigsten Ereignissen zählten u. a. eine  $\gamma$ -GT-Erhöhung (42,1 %), Neutropenie (40,0 %), Thrombozytopenie (33,1 %), Fatigue (27,6 %), Anämie (26,2 %), Übelkeit (23,4 %), Husten (22,1 %), Ödem peripher und alkalische Phosphatase im Blut erhöht (je 20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde auf Ebene der PT für kein Ereignis erreicht.

*Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT*

Mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) trat bei den Patienten in den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Mehr als 5 % Häufigkeit wurden bei den PT Neutropenie (26,2 %), Thrombozytopenie (17,9 %),  $\gamma$ -GT-Erhöhung (17,2 %), Anämie (10,3 %), Leukopenie (9,0 %), Lymphopenie und Hypophosphatämie (je 5,5 %) berichtet.

*SUE nach SOC und PT*

Hinsichtlich der SUE konnten nur wenige Ereignisse unter Loncastuximab tesirin in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,3 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7,6 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (6,2 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (je 5,5 %) beobachtet werden. Kein PT erreichte den zugrundeliegenden Schwellenwert für die Darstellung des jeweiligen Ereignisses.

*FACT-G General Population 5(GP5)*

Für die Einzelfrage FACT-G GP5 („I am bothered by side effects of treatment“) zeigte sich eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte bei 74 der 130 Patienten (56,9 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 2,04 Monate (95 %-KI [1,48; 2,33]). Gemäß der Verlaufskurve des FACT-G GP5 konnte festgestellt werden, dass sich die durch die Nebenwirkungen hervorgerufene Belastung der Behandlung im Vergleich zu Zyklus 2 Tag 1 stabil verhielt und nur geringfügig erhöht war. Das vergleichsweise geringe Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE spiegelte sich in nur einer geringen Belastung durch die UE wider, welche die Lebensqualität der Patienten nicht negativ beeinträchtigte.

*Gesamtschau Sicherheit*

Das Sicherheitsprofil von Loncastuximab tesirin erweist sich insgesamt als sicher und gut verträglich. Die meisten unter der Behandlung aufgetretenen Ereignisse waren mit Ausnahme von Laboranomalien von leichtem bis moderatem Schweregrad. Für die wenigen schweren und schwerwiegenden hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind in der Fachinformation klare Handlungsanweisungen ausgewiesen, u. a. Dosismodifikationen,

wodurch ein Umgang mit diesen klar definiert ist. Auch infusionsbedingte Reaktionen traten kaum und ausschließlich von nicht schwerem Schweregrad auf. Zudem stellten die unter Loncastuximab tesirin auftretenden Ereignisse für die Studienteilnehmer keine beeinträchtigende Belastung dar, wie anhand der Fragebögen zum FACT-G GP5 und zur Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Die Verabreichung von Loncastuximab tesirin als Monotherapie mit dem einhergehenden guten Sicherheitsprofil ist u. a. auch für ältere oder komorbide Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand von klinischer Relevanz, um diesen Patienten den Zugang zu einer innovativen Therapie zu ermöglichen, welche basierend auf den Toxizitäten der verfügbaren Kombinationstherapien nicht mehr möglich wären.

Für die Nutzenkategorie Sicherheit wird daher ein Anhaltspunkt für einen **geringeren Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar** abgeleitet.

### **Subgruppen**

Eine Beurteilung von Subgruppenanalysen ist basierend auf der fehlenden Durchführbarkeit von Interaktionstests bei einarmigen Studien nicht möglich. Daher werden die im Anhang 4G dargestellten Subgruppenanalysen nicht in die Zusatznutzenableitung einbezogen.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin erfolgte auf Basis der einarmigen Studie LOTIS-2 unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der für die Zusatznutzenableitung relevanten Ergebnisse aus der Studie LOTIS-2

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<p>3. Datenschnitt vom 01.03.2021</p> <p>Patienten mit Ereignis: 96/145 (66,2 %)</p> <p>Monate (Median): 9,53</p> <p>95 %-KI: [6,93; 11,47]</p> <p>Finaler Datenschnitt vom 15.09.2022</p> <p>Patienten mit Ereignis: 97 (66,9 %)</p> <p>Monate (Median): 9,53</p> <p>95 %-KI: [6,74; 11,47]</p>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
Ansprechen	<u>ORR<sup>a</sup></u> Patienten mit Ereignis: 70/145 (48,3 %) 95 %-KI: [39,9; 56,7]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>CRR<sup>a</sup></u> Patienten mit Ereignis: 36/145 (24,8 %) 95 %-KI: [18,0; 32,7]	
	<u>DOR<sup>a</sup></u> Patienten mit Ereignis: 23/70 (32,9 %) Monate (Median): 13,37 95 %-KI: [6,87; n. e.]	
	<u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Patienten mit CR und PR: N = 70 Median: 41,0 Tage bzw. 1,3 Monate 95 %-KI (Tage): [35; 247] <u>Zeit bis zum vollständigen Ansprechen</u> Patienten mit CR: N = 36 Median: 47,0 Tage bzw. 1,5 Monate 95 %-KI (Tage): [36; 426]	
PFS <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis: 73 (50,3 %) Monate (Median): 4,93 95 %-KI: [2,89; 8,31]	
RFS <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis: 6/36 (16,7 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [13,37; n. e.]	
EQ-5D VAS	Patienten mit Ereignis: 53/130 (40,8 %) Monate (Median): 4,73 95 %-KI: [2,83; 7,16]	

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	<u>Körperliches Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 46/130 (35,4 %) Monate (Median): 5,78 95 %-KI: [3,48; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Soziales/Familiäres Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 40/130 (30,8 %) Monate (Median): 8,11 95 %-KI: [4,83; n. e.]	
	<u>Emotionales Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 39/130 (30,0 %) Monate (Median): 9,69 95 %-KI: [5,29; 12,22]	
	<u>Funktionelles Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 50/130 (38,5 %) Monate (Median): 5,09 95 %-KI: [4,21; 10,64]	
	<u>Lymphom Subskala</u> Patienten mit Ereignis: 23/130 (17,7 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [6,90; n. e.]	
	<u>Lymphom Trial Outcome Index</u> Patienten mit Ereignis: 30/130 (23,1 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [5,55; n. e.]	
	<u>FACT-G Gesamtscore</u> Patienten mit Ereignis: 36/130 (27,7 %) Monate (Median): 9,69 95 %-KI: [4,99; 12,22]	
	<u>FACT-Lymphom Gesamtscore</u> Patienten mit Ereignis: 25/130 (19,2 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [12,22; n. e.]	

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Sicherheit</b>		
UE	Patienten mit Ereignis: 143/145 (98,6 %) Monate (Median): 0,13 95 %-KI: [0,07; 0,16]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	Patienten mit Ereignis: 141/145 (97,2 %) Monate (Median): 0,13 95 %-KI: [0,07; 0,16]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Patienten mit Ereignis: 107/145 (73,8 %) Monate (Median): 1,45 95 %-KI: [0,95; 2,40]	
SUE	Patienten mit Ereignis: 57/145 (39,3 %) Monate (Median): 6,44 95 %-KI: [3,48; n. e.]	
UE, die zum Abbruch der Studien- medikation führen	Patienten mit Ereignis: 36/145 (24,8 %) Monate (Median): 9,10 95 %-KI: [5,62; 19,38]	
UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion	<u>UE</u> Patienten mit Ereignis: 6/145 (4,1 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3)</u> Patienten mit Ereignis: 6/145 (4,1 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Patienten mit Ereignis: 0/145 (0,0 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>SUE</u> Patienten mit Ereignis: 0/145 (0,0 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	Patienten mit Ereignis: 74/130 (56,9 %) Monate (Median): 2,04 95 %-KI: [1,48; 2,33]	

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Beurteilung gemäß unabhängigem Review CR: Vollständiges Ansprechen; CRR: Gesamtansprechrte; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D: EuroIQoL-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; GP5: General Population 5; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrte; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RFS: Rezidivfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.		

Für das zugrundeliegende Patientenkollektiv im AWG besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, denn:

- das r/r DLBCL inkl. HGBL ist eine aggressive Erkrankung, welche nach starker Vorbehandlung nur noch eine sehr schlechte Krankheitsprognose aufweist;
- es liegt für Patienten im vorliegenden AWG kein allgemein anerkannter und etablierter Behandlungsstandard vor;
- die Eignungskriterien für eine kurative Therapie sind hoch und abhängig von der Zugänglichkeit zu spezialisierten Behandlungszentren;
- mit bis zu 60 % zeigt weiterhin ein hoher Anteil an Patienten kein Therapieansprechen auf die zugelassenen Therapien bzw. ist das Therapieansprechen bei Ansprechern oftmals nicht langanhaltend und andauernd;
- die nahezu austherapierten Patienten weisen hohe Rezidivraten auf;
- die verfügbaren Behandlungsoptionen gehen mit erheblichen Toxizitäten einher;
- die Patienten mit Hochrisikomerkmale (z. B. HGBL) wurden nicht konsistent und umfassend in Studien untersucht.

Daraus folgt ein hoher und ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer innovativen, sicheren, wirksamen und gut zugänglichen Behandlung mit neuem Wirkmechanismus für das r/r DLBCL und HGBL.

Für die untersuchte stark vorbehandelnde Patientenpopulation mit r/r DLBCL und HGBL zeigen die Ergebnisse der Studie LOTIS-2 für Loncastuximab tesirin deutliche Vorteile in der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs folgende Aussagen zum Zusatznutzen ableiten:

- ein klinisch relevantes Gesamtüberleben von medianen 9,53 Monaten nach starker Vorbehandlung;

- eine klinisch relevante Gesamtansprechrate von 48,3 %, mit einem erzielten vollständigen Ansprechen in Höhe von 24,8 %;
- ein schnell eintretendes und zu beurteilendes Therapieansprechen nach medianen 41 Tagen bzw. 1,3 Monaten sowie insbesondere eine schnelle Erzielung des vollständigen Ansprechens innerhalb von medianen 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten;
- ein klinisch hochrelevantes und dauerhaftes Therapieansprechen von medianen 13,37 Monaten, was auch nach Beendigung der Therapie weiter anhält;
- eine hochwirksame Behandlungsoption, die gleichzeitig ein gut verträgliches, sicheres und handhabbares Sicherheitsprofil aufweist.

Aus den klinisch relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweisen in der Studie LOTIS-2 lassen sich nachfolgende therapierelevante Vorteile für die Versorgung der Patienten durch Loncastuximab tesirin sowie dessen variable Einsatzmöglichkeit wie folgt definieren:

- die Verfügbarkeit einer wirksamen und sicheren Behandlungsoption bei Patienten, die oftmals unter den verfügbaren Therapien nicht ansprechen oder für die keine anderen Therapieoptionen mehr vorhanden sind oder deren stark beeinträchtigter Gesamtgesundheitszustand keine weitere Therapie mit hochtoxischen Chemo-Kombinationsregimen mehr zulässt;
- ein nachgewiesener Nutzen bei Patienten mit Hochrisikomerkmale, wie z. B. HGBL (45,5 % mit CR), inkl. der Anerkennung durch die explizite Aufnahme von HGBL-Patienten in den Wortlaut des AWG durch die EMA;
- das schnelle Therapieansprechen sowie das gute Sicherheitsprofil als Monotherapie können ein „Bridging“ zu einer kurativen Behandlung ermöglichen;
- das Sicherheitsprofil ermöglicht den Einsatz einer innovativen Therapie bei u. a. älteren oder komorbiden Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand;
- Loncastuximab tesirin bietet als Monotherapie im AWG nach starker Vorbehandlung den Vorteil einer unmittelbaren Verfügbarkeit sowie Zugänglichkeit und geht durch die geringere Applikationshäufigkeit mit einer niedrigeren Behandlungslast einher;
- Loncastuximab tesirin stellt zukünftig in früheren Therapielinien aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einen idealen Kombinationspartner dar.

Für einarmige Studien ist aufgrund des fehlenden Nachweises gegenüber einer zVT üblicherweise kein Zusatznutzen ableitbar. In der Gesamtschau ergibt sich jedoch für Loncastuximab tesirin durch die Adressierung des hohen therapeutischen Bedarfs sowie die dargelegten klinischen und therapeutischen Vorteile in der repräsentativen Zulassungspopulation, für die nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien (11).

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der einarmigen, multizentrischen, Phase-II-Zulassungsstudie LOTIS-2 anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

#### **Patientenpopulation**

Das vorliegende AWG umfasst erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien (11).

## Intervention

Loncastuximab tesirin wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 0,15 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus für zwei Zyklen verabreicht. Die nachfolgenden Zyklen werden in einer Dosierung von 0,075 mg/kg alle 21 Tage, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität, verabreicht (11).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT im AWG entspricht einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie sowie des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Von der zugrundeliegenden zVT sind die Behandlungsregime CAR-T, autoSZT/alloSZT, Pola-BR und Tafa-Len umfasst. Eine ausführliche Herleitung der zVT findet sich im Modul 3A zu diesem Dossier.

## Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

## Studientyp

Die Zulassungsstudie LOTIS-2 ist eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Studien höherer Evidenzstufen konnten für die Patientenpopulation im AWG nicht identifiziert und herangezogen werden.

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

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

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

Die nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.2 formulierten Fragestellung definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
2	Intervention	Loncastuximab tesirin gemäß Zulassung (0,15 mg/kg alle 21 Tage für zwei Zyklen, gefolgt von 0,075 mg/kg alle 21 Tage für die nachfolgenden Zyklen)	Abweichende Intervention oder eine andere Dosierung
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Behandlungsregime CAR-T, autologe/allogene SZT, Pola-BR und Tafa-Len	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Andere Studientypen
6	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Andere Publikationstypen z. B.: Narrative/(un-)systematische Reviews Meta-Analysen MAIC (Konferenz-)Abstracts Poster Letter Editorials Errata Kostenanalysen
7	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
<p>AWG: Anwendungsgebiet; CAR-T: Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab + Lenalidomid.</p>			

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren identifizierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
2	Intervention	Loncastuximab tesirin gemäß Zulassung (0,15 mg/kg alle 21 Tage für zwei Zyklen, gefolgt von 0,075 mg/kg alle 21 Tage für die nachfolgenden Zyklen)	Abweichende Intervention oder eine andere Dosierung
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Behandlungsregime CAR-T, autologe/allogene SZT, Pola-BR und Tafa-Len	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp (Design)	Nicht-randomisierte klinische Studientypen	Nicht-klinische Studien Tierexperimentelle Studien Pharmakokinetische Modellierungsstudie Case Reports Case Series Retrospektive Studien In-vitro Studien
6	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Andere Publikationstypen z. B.: Narrative/(un-)systematische Reviews Meta-Analysen MAIC (Konferenz-)Abstracts Poster Letter Editorials Errata Kostenanalysen
7	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

AWG: Anwendungsgebiet; CAR-T: Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab + Lenalidomid.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

#### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.03.2023). Die Suche in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (Suchzeitpunkt: 06.03.2023). Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht und es wurde auch keine sprachliche Einschränkung vorgenommen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (12, 13). In MEDLINE<sup>®</sup> wurde zudem der Cochrane-Filter für RCT eingesetzt (14). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.03.2023). Die Suche in der Datenbank CENTRAL erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (Suchzeitpunkt: 06.03.2023). Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht und es wurde auch keine sprachliche Einschränkung vorgenommen. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde nicht nach dem Studientyp eingeschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

Für die Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (sowohl Suche nach RCT als auch Suche nach weiteren Untersuchungen) wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und das WHO ICTRP Search Portal (<https://trialsearch.who.int/>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Zudem wurde im AMIce (<https://portal.dimdi.de>) und Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde

EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach weiteren Einträgen zu den relevant identifizierten Studien gesucht. Die Suche erfolgte am 06.03.2023.

Die Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT) und Anhang 4-B4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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

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

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

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

---

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

Auf der Internetseite des G-BA wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Loncastuximab tesirin), dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels (Zynlonta) sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht (LOTIS-2 bzw. ADCT-402-201). Weiterhin wurde auch nach Treffern auf Basis der identifizierten Registernummern (NCT03589469, EudraCT 2017-004288-11) ermittelt.

Alle ausgewiesenen Treffer wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Definition der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

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

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

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst um Duplikate bereinigt und dann auf Ebene der Titel und Abstracts sowie anschließend auf Ebene des Volltextes anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

#### **Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken**

Die in der Registersuche identifizierten Studieneinträge wurden anhand den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Abweichende Bewertungen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

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

Die durch die Suche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander geprüft, wobei zuerst das vorliegende mit dem zu bewertenden AWG abgeglichen wurde. Wurden potenziell relevante Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, folgte danach in sämtlichen Dokumenten eine Bewertung der Relevanz der vorliegenden Studieninformationen hinsichtlich aller Einschlusskriterien. Abweichende Bewertungen wurden bis zu einer

Konsensfindung diskutiert und die identifizierte Studie bei Erfüllung aller Einschlusskriterien in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mittels des Bewertungsbogens (Anhang 4-F) dokumentiert (13).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Basis der Vorgaben des IQWiG und der VerFO für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt (13, 15). Dazu wurden in einem ersten Schritt studienspezifische Aspekte, wie z. B. die Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen sowie in einem zweiten Schritt endpunktspezifische Aspekte wie z. B. die Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips oder die Prüfung auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen können, systematisch extrahiert und bewertet.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde eine dritte Person konsultiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit hoch beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet. Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden hoch verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die einarmige Studie LOTIS-2 herangezogen. Die Charakteristika der Studie LOTIS-2 wurden auf Basis des Studienberichts anhand der Anforderungen des TREND-Statement (Items eins bis 22 sowie TREND-Flow-Chart) im Anhang 4-E separat dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur*

---

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

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

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

*Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

Als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin wird die Zulassungsstudie LOTIS-2 herangezogen.

### **Patientencharakteristika**

Für die Studie LOTIS-2 werden nachfolgend die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte zur Beschreibung der relevanten Patientenpopulation tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie LOTIS-2

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße</b>
<b>Demographische Charakteristika</b>	
Alter (Jahre)	Mittelwert (StD) Median Minimum Maximum
Alterskategorie (Jahre)	n (%) < 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Region	n (%) Vereinigte Staaten Großbritannien Italien Schweiz

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<b>Demographische Charakteristika (Fortsetzung)</b>	
Ethnische Herkunft	n (%) Weiß Schwarz (oder Afroamerikaner) Asiatisch Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inselbewohner Andere
Ethnizität	n (%) Hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch Nicht hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert (StD) Median Minimum Maximum
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
ECOG PS	n (%) Status 0 Status 1 Status 2
Primäre Kategorie gemäß WHO-Kriterien	n (%) DLBCL, NOS Hochmalignes B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Umlagerung DLBCL, primär mediastinal
DLBCL – zusätzlicher Subtyp	n (%) Keimzentrum-B-Zellen-Typ Aktivierter B-Zellen-Typ
Transformiertes DLBCL	n (%) Transformierte Follikel Richters Transformation Transformierte Lymphoplasmazytose Transformiertes MZBCL
DLBCL Double-/Triple-Expressor	n (%) Double-Expressor Triple-Expressor
DLBCL Double/Triple Hit	n (%) Double Hit Triple Hit
Krankheitsstadium gemäß Ann-Arbor-Kriterien	n (%) Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)</b>	
Extranodal	n (%) Ja Nein
Bulky-Erkrankung	n (%) Ja Nein
Beteiligung der Milz	n (%) Ja Nein
Anzahl der Lokalisationen mit extranodaler Beteiligung	Mittelwert (StD) Median Minimum Maximum
<b>Behandlungsspezifische Charakteristika</b>	
Vorherige systemische Therapien	n (%) Zwei vorherige Therapielinien Drei vorherige Therapielinien Mehr als drei vorherige Therapielinien
Anzahl an vorherigen systemischen Therapielinien	Mittelwert (StD) Median Minimum Maximum
Jegliche vorherige Radiotherapie	n (%) Ja Nein
Jegliche vorherige Operation	n (%) Ja Nein
Jegliche vorherige Stammzelltransplantation	n (%) Ja Nein
Art der vorherigen Stammzelltransplantation	n (%) Allogen Autolog Beide
Ansprechen auf die vorherige systemische Erstlinientherapie	n (%) Rezidiv Refraktär Sonstiges
Ansprechen auf die letzte systemische Therapie	n (%) Rezidiv Refraktär Sonstiges

Patientencharakteristika	Statistische Maße
BCL: B-Zell Lymphom; BMI: Body-Mass-Index; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; MYC: MYC Onkogen; MZBCL: Marginalzonen B-Zell Lymphom; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NOS: Nicht anderweit spezifiziert; StD: Standardabweichung; WHO: Weltgesundheitsorganisation. Quelle: (16)	

## Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 2 und Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (13).

In Abschnitt 4.3.2.3 werden die patientenrelevanten Endpunkte der zulassungsbegründenden Studie LOTIS-2 dargestellt, welche nachfolgend hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz charakterisiert werden.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)*

#### *Operationalisierung*

Das OS als sekundärer Studienendpunkt wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Studienmedikation mit Loncastuximab tesirin und dem Tod aus jeglichem Grund.

#### *Patientenrelevanz*

Das Gesamtüberleben stellt einen Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten oder einarmigen Studie eine unverzerrte Bewertung. Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verlängerung des Überlebens [...]“ (13).

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als valider patientenrelevanter Endpunkt, auch im Sinne der Verfo, anzusehen.

## Morbidität

### *Ansprechen*

Das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand der ORR, der Gesamtansprechrates (Complete Response Rate; CRR), der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), der TTR sowie der DOR bewertet.

#### *Operationalisierung*

Der primäre Endpunkt ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die entweder eine CR oder eine PR als BOR erreichten. Das Ansprechen wurde zentral anhand der Lugano-

Klassifikation vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder eines Eingriffs beurteilt. Für das ORR wurde nur eine CR oder PR als Ansprechen gewertet, ein Ansprechen in Form einer stabilen Erkrankung (Stable Disease, SD), nicht beurteilbar (not evaluable, NE), Krankheitsprogression (Progressive disease, PD), sowie bei fehlenden Informationen bezüglich des Ansprechens wurde als Nicht-Ansprechen gewertet. Die Reihenfolge der Gesamtansprechkategorie ist: CR, PR, SD, NE, PD (einschließlich Wiederauftreten/Rückfall).

Die Kategorie des Gesamtansprechens wurde anhand der Bewertung des Ansprechens, die bei oder vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie/eines nachfolgenden Eingriffs durchgeführt wurde, bestimmt. Bei Patienten ohne dokumentierte nachfolgende Krebstherapie und/oder fehlendem Startdatum der Krebstherapie, wurde davon ausgegangen, dass sie keine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben. Eine BOR in Form einer SD konnte erst dann beurteilt werden, wenn der Patient mindestens 35 Tage nach der ersten Dosis Loncastuximab tesirin noch in der Studie war. Jede Tumorbeurteilung, die vor diesem Zeitraum auf eine SD hinwies, wurde als nicht beurteilbar für die BOR betrachtet, sofern keine weitere Beurteilung nach diesem Zeitraum vorlag.

Die CRR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR als BOR auf der Grundlage einer zentralen und unabhängigen radiologischen Beurteilung anhand der Lugano-Klassifikation.

Die TTR wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Studienmedikation mit Loncastuximab tesirin und dem Erreichen einer CR oder PR.

Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen einem dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) und dem Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer PD (auf der Grundlage einer radiologischen oder klinischen Progression bei Ende der Behandlung bzw. Studienende) oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die DOR wird nur für die Patienten mit Ansprechen einer CR oder PR bewertet.

#### *Patientenrelevanz*

Das Therapieansprechen und Auftreten eines Rezidivs wurde zentral anhand der Lugano-Klassifikation basierend auf einer objektiven radiologischen Bewertung (Positronen-Emissions-Tomografie [PET]-Computertomografie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT] oder CT) sowie klinischer Präsentation des Patienten beurteilt. Für Patienten mit einem r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Vortherapie, insbesondere ohne kurative Therapieaussicht, ist sowohl das erneute oder ggf. erstmalige Therapieansprechen in Form einer CR oder PR direkt patientenrelevant und wird in onkologischen Erkrankungen als etabliertes Maß für die antiproliferative Wirksamkeit einer Therapie angesehen (17).

Ein Ansprechen in Form einer CR ist in dieser Situation gemäß der Spruchpraxis des G-BA grundsätzlich für die Nutzenbewertung relevant, da sie einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, der unter anderem relevant für die Therapieentscheidung und darüber hinaus für den Patienten mit einer spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist (18).

Auch die TTR ist für die Patienten im AWG von großer Bedeutung, um bei der vorliegenden schlechten Krankheitsprognose eine gewisse Krankheitskontrolle zu erzielen oder ein „Bridging“ zu einer potenziell kurativen Therapie zu ermöglichen.

Die DOR ist für diese Patienten von zentraler Bedeutung und die Diagnose einer PD oder eines Rezidivs wird für den Patienten als „diagnostischer Schock“ erlebt (19). Zudem sind für diese Patienten mit zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Behandlungslinien die verfügbaren Therapiemöglichkeiten stark begrenzt, oft zusätzlich weiter eingeschränkt durch begleitende Komorbidität oder einen verringerten Gesundheitszustand. Daher werden in der Gesamtschau die Endpunkte ORR, CRR, TTR sowie DOR als patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit angesehen.

## **PFS**

### *Operationalisierung*

Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis von Lincastuximab tesirin und dem Datum der ersten PD auf der Grundlage einer unabhängigen radiologischen und klinischen Beurteilung bei Behandlungs- oder Studienende oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Das früheste Datum der PD wurde auf der Grundlage der zentralen Beurteilung bestimmt.

### *Patientenrelevanz*

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus der Komponente Tod in Verbindung mit der objektiven Beurteilung der Komponente Krankheitsprogression (nach bestätigter PR) oder Auftreten eines Rezidivs (nach bestätigter CR) basierend auf den revidierten Lugano-Kriterien sowie der klinischen Präsentation der Patienten (20). In onkologischen Studien ist das PFS durch die frühe Sensitivität der Behandlungseffektivität nach mehreren Therapielinien ein häufig herangezogener Endpunkt mit breiter Akzeptanz (17, 21) und entspricht dem klinischen Versorgungsalltag, dem nach einer Krankheitsprogression basierend auf radiologischen Markern sowie Laborparametern diagnostiziert wird. Weiterhin stellt das PFS ein entscheidendes Therapiekriterium zur Initiierung eines nachfolgenden Behandlungsregimes dar. Für DLBCL-Patienten mit einer CIT konnte zudem eine Korrelation zwischen PFS und OS gezeigt werden (22). Daher wird eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression oder des Todes durch den Endpunkt PFS als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit angesehen.

## **RFS**

### *Operationalisierung*

Das RFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum des Erreichens der CR bis zum Zeitpunkt des bestätigten Auftretens eines Rezidivs auf der Grundlage einer unabhängigen radiologischen Beurteilung oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Das RFS wurde nur für Patienten mit einer CR ausgewertet.

### *Patientenrelevanz*

Das RFS ist ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus der Komponente Tod in Verbindung mit der objektiven Beurteilung der Komponente Auftreten eines Rezidivs nach bestätigter CR basierend auf den revidierten Lugano-Kriterien sowie der klinischen Präsentation der Patienten (20). Ähnlich dem PFS ist das RFS in der Therapiesituation des r/r DLBCL und HGBl bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes einer Studienmedikation von hohem Interesse sowie Bedeutung und der Endpunkt RFS bildet die Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Rezidivs oder bis Eintritt des Todes nach einer vollständigen Remission ab und wird hier als ein patientenrelevanter Endpunkt erachtet.

### **EQ-5D-VAS**

#### *Operationalisierung*

Der EuroQol-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) ist ein internationales, standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D setzt sich aus der Beschreibung der Lebensqualität und der VAS zum Gesundheitszustand zusammen.

Der deskriptive Teil des EQ-5D-5L beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand einer fünfstufigen Skala pro Dimension (keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, extreme Probleme). Die Ergebnisse zum EQ-5D-Nutzwert werden nicht dargestellt, da diese nur im Vergleich zu einer spezifischen Referenzpopulation interpretierbar sind und seitens G-BA im Nutzenbewertungsverfahren nicht akzeptiert werden.

Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens, auf der Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 – 100 angeben, mit den Ausprägungen „der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ (100 Punkte) und „der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ (null Punkte). Die Patienten wurden gebeten, ein „X“ auf der VAS zu markieren, um ihren eigenen Gesundheitszustand zu erfassen und den Wert in das Textfeld einzutragen.

### *Patientenrelevanz*

Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ab und spiegelt in aggregierter Form die Morbidität wider. Daher ist die EQ-5D-VAS als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen und ist seitens G-BA in Nutzenbewertungsverfahren (indikationsübergreifend) akzeptiert (23, 24).

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *FACT-Lym*

#### *Operationalisierung*

Der FACT-Lym ist ein Lymphom-spezifischer Fragebogen, der zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert wurde. Der FACT-Lym besteht aus einem 27-teiligen Kernfragebogen, dem FACT-G mit Subskalen für körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being; PWB) (sieben Items), soziales/familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being; SWB) (sieben Items), emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being; EWB) (sechs Items), funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being; FWB) (sieben Items) sowie der Lymphom-Subskala (LymS, 15 Items). Das FACT-Lym Scoring Manual weist die negativ formulierten Items aus, die vor der Addition der Gesamtwerte der Subskalen gedreht werden müssen. Negativ besetzte Items wurden gedreht, indem der Punktwert von „4“ abgezogen wurde.

Nach Umkehrung der richtigen Items wurden alle Subskalen-Items zu einem Gesamtwert summiert, der den Subskalen-Punktwert darstellte. Bei allen FACT-Lym-Skalen und Symptomindizes war ein höherer Punktwert mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Bei den folgenden Items wurden die Punktwerte gedreht:

- PWB: alle Items
- SWB: kein Item
- EWB: fünf Einzelitems (mit Ausnahme des zweiten Items „Ich bin zufrieden damit, wie ich mit meiner Krankheit zurechtkomme“)
- FWB: kein Item
- Zusätzliche Bedenken (LymS): alle Einzelitems

Die Punktwerte der Subskalen wurden aus der Summe der einzelnen Punktwerte der Items ermittelt. Sofern die Punktwerte von  $\leq 50\%$  der Items fehlten, wurden die Subskalenwerte durch Multiplikation der Summe der Itemwerte mit der Anzahl an Items der Subskala und dies geteilt durch die Anzahl der nicht fehlenden Itemwerte berechnet. Auf diese Weise werden fehlende Punktwerte durch den Mittelwert der beantworteten Items innerhalb einer Subskala ersetzt.

Anteilige Punktzahl der Subskala =  $[\text{Summe der Punktwerte der Items}] \times [\text{N der Items in der Subskala}] / [\text{N der beantworteten Items}]$

Aus den oben genannten Gesamtwerten der Subskalen wurden die folgenden zusammengesetzten Werte abgeleitet:

- FACT-Lym TOI (Wertebereich: 0 – 116) = PWB + FWB + LymS
- FACT-G Gesamtscore (Wertebereich: 0 – 108) = PWB + SWB + EWB + FWB
- FACT-Lym Gesamtscore (Wertebereich: 0 – 168) = PWB + SWB + EWB + FWB + LymS

Die TOI-, FACT-G- und FACT-Lym-Gesamtwerte wurden als fehlend gewertet, sobald 20 % oder mehr der einbezogenen Items fehlten (z. B. wurde der Gesamtwert nur berechnet, wenn mindestens 22 von 27 FACT-G-Items bewertbar waren) oder eine der Teilskalen fehlte.

#### *Patientenrelevanz*

Der FACT-Lym erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik von Lymphom-Patienten in den Domänen körperliches, soziales und emotionales Wohlbefinden, funktionelle Einschränkungen des Patienten sowie Lymphom-spezifische Symptomatik und ist daher als patientenrelevant einzustufen (25).

#### **Sicherheit**

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für die Studie LOTIS-2 unter der Behandlung aufgetretene UE und Ergebnisse zum FACT-G GP5 betrachtet.

#### **UE**

##### *Operationalisierung*

Alle unter der Behandlung aufgetretenen UE (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) wurden unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) durch den Patienten bis 30 Tage nach der letzten Loncastuximab tesirin-Dosis oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher eintrat, erfasst und definiert. UE, die vor der ersten Dosis oder mehr als 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Dosis oder nach Beginn einer neuen Krebstherapie/eines neuen Eingriffs eintraten, wurden nicht als TEAE gewertet.

Alle UE wurden gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 kodiert und die Einteilung nach Häufigkeit und Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.0 vorgenommen.

Schwerwiegende TEAE waren definiert als jedes TEAE, welches

- zum Tod führte,
- lebensbedrohlich war,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte,
- zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler nach sich zog,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis war, welches die vorstehenden Kriterien nicht erfüllte, aber nach angemessenem medizinischem Urteilsvermögen den Patienten gefährdete oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Nach erfolgter 30-tägiger Sicherheitsnachbeobachtung wurden nur noch mit Loncastuximab tesirin im Zusammenhang stehende SUE, mit folgenden Ausnahmen, gemeldet:

1. Bei Patienten mit Therapieansprechen, die sich einer SZT unterzogen, wurden 180 Tage nach der Transplantation, unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin, folgende Informationen erfasst:
  - Schwere UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  basierend auf einer hepatischen Toxizität, venös-okklusiven Erkrankung/sinusoidales Obstruktionsyndrom, Graft-versus-Host-Krankheit, infektiöse Komplikationen, verlängerte Zytopenie(n), und pulmonale Toxizität
  - SUE
  - Tod
2. Bei Patienten, die sich einer CAR-T-Therapie nach dauerhaftem Abbruch der Loncastuximab tesirin-Behandlung unterzogen, wurden die folgenden Informationen bis 90 Tage nach CAR-T-Therapie unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin erfasst:
  - Schwere UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  des Zytokinfreisetzungssyndroms, Enzephalopathie, Ödeme oder Ergüsse, Hautausschlag oder hepatische Toxizität
  - SUE
  - Tod

Als AESI war im Studienbericht der Studie LOTIS-2 das Ereignis einer infusionsbedingten Reaktion definiert. Als infusionsbedingte Reaktion wurden die Ereignisse folgender SOC gewertet:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)
- Erkrankungen des Immunsystems (SOC) – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (PT)
- Untersuchungen (SOC) – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT) und  $\gamma$ -GT erhöht (PT)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – geschwollenes Gesicht (PT) und Juckreiz (PT)
- Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC) – erröten des Gesichts (PT)

Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie LOTIS-2 dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )

- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Progressionsereignisse
- Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- UE nach SOC und PT, die bei  $\geq 10$  % der Patienten oder bei 10 Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT, die bei  $\geq 5$  % der Patienten oder bei 10 Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei  $\geq 5$  % der Patienten oder bei 10 Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)
- Gesamtrate AESI
- Gesamtrate schwere AESI (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
- Gesamtrate schwerwiegende AESI

Progressionsereignisse wurden definiert als jegliche PT, welche unmittelbar mit der Progression der Erkrankung im Zusammenhang standen. Möglicherweise neu auftretende Primärtumore anderer Lokalisationen, wie z. B. ein Adenokarzinom des Kolons, wurden nicht als direkt mit der Progression der Erkrankung im Zusammenhang stehend betrachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die nachfolgenden PT als Progressionsereignisse gewertet:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
  - Tod (PT)
  - Krankheitsprogression (PT)
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)
  - Krebschmerzen (PT)
  - DLBCL (PT)

- Tumorblutung (PT)
- Tumorschmerzen (PT)

### *Patientenrelevanz*

Die Erhebung von UE, besonders die, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Verträglichkeit eines Arzneimittels. Schweregrad und Häufigkeit von auftretenden UE sind dabei von unmittelbarer Patientenrelevanz.

### **FACT-G GP5**

#### *Operationalisierung*

Eine ausführliche Operationalisierung des FACT-G findet sich in obiger Endpunktbeschreibung zum FACT-Lym. Beim FACT-G GP5 handelt es sich um ein Einzelitem, welches zugehörig zur Subskala körperliches Wohlbefinden ist. Mittels dieses Items werden die durch Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen der Behandlung („I am bothered by side effects of treatment“) anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von „gar nicht (not at all)“ bis „sehr stark (very much)“ bewertet. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch die Nebenwirkungen. Das Einzelitem GP5 wurde evaluiert und als nützlicher zusammenfassender Index der Auswirkung von Nebenwirkungen oder der Belastung für die einzelne Patientin oder den Patienten validiert (26).

#### *Patientenrelevanz*

Die patientenberichtete Erhebung der Bedeutung von Nebenwirkungen stellt ein direktes patientenrelevantes Instrument dar (15) und das Einzelitem GP5 des FACT-G ist bei Krebspatienten, einschließlich DLBCL-Patienten in Deutschland, validiert (26, 27).

### **Auswertungsmethodik**

#### ***Auswertungspopulation***

Für die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Endpunkte wurden die nachfolgenden Analyse-Populationen herangezogen:

- **All-treated-Population:** Die All-treated-Population war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhalten haben. Da alle eingeschlossenen Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht die All-treated-Population der ITT-Population. Die ITT-Population stellt das primäre Analyseset für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dar.
- **PRO-Analyse-Population:** Die PRO-Analyse-Population umfasst alle Patienten in der Gesamtpopulation, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen. Diese Population wurde im SAP definiert und wurde im Prüfplan nicht

weiter spezifiziert. Die PRO-Analyse-Population liegt den Auswertungen zum Gesundheitszustand, FACT-Lym und FACT-G GP5 zugrunde.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie LOTIS-2 wurden insgesamt fünf Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 (Einreichung zur Zulassung bei der Food and Drug Administration [FDA])
- 2. Datenschnitt vom 06.08.2020 (120 Tage Sicherheitsnachbeobachtung für die Zulassung bei der FDA)
- 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 (Einreichung zur Zulassung bei der EMA)
- 4. Datenschnitt vom 01.03.2022 (interner Datenschnitt)
- 5. Datenschnitt vom 15.09.2022 (finale Analyse, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte)

Im vorliegenden Modul 4A werden nachfolgend der 1. Datenschnitt vom 20.04.2020 sowie der 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 vollständig für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Beim 2. Datenschnitt handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt, zu welchem ausschließlich Ergebnisse zur Sicherheit vorliegen. Mit dem 3. Datenschnitt liegt ein Datenschnitt vor, der eine gleichzeitige Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit anhand eines späteren Datenschnitts vollständig ermöglicht, sodass das 120 Tage Safety-Follow-up im Dossier nicht dargestellt wird. Nach dem 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 befindet sich kein Patient mehr unter Behandlung mit Loncastuximab tesirin (siehe Abbildung 107). Vor dem Hintergrund, dass die Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit nur unter Behandlung und 30 Tage danach erhoben wurden, betreffen neue Erkenntnisse nach diesem 3. Datenschnitt ausschließlich das Gesamtüberleben. Folglich wird nach dem 3. Datenschnitt ausschließlich das finale Ergebnis des Gesamtüberlebens mit Datenschnitt der finalen Analyse vom 15.09.2022 dargestellt.

### ***Darstellung Endpunkte***

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für den Interventionsarm Loncastuximab tesirin anhand der nachfolgenden Effektschätzer deskriptiv beschrieben:

- Time-to-event Variable: Anzahl an Patienten in der Analyse (N), Anzahl an Patienten mit Ereignis (n) und Häufigkeit (%), mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI und Kaplan-Meier-Kurve;
  - Bei den Ereigniszeitanalysen zu den PRO wird die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt, da bei der vorliegenden

Krankheitsschwere im AWG und der Behandlungslinie vielmehr ein Erhalt und keine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu erwarten ist.

- Dichotome Variable: Anzahl an Patienten in der Analyse (N), Anzahl an Patienten mit Ereignis (n) und Häufigkeit (%), 95 %-KI;
- Kontinuierliche Variable: Anzahl an Patienten in der Analyse (N), Mittelwert zu Studienbeginn, Least Square-Mittelwert (LS-Mean), Veränderung zu Studienbeginn. Für beide Datenschnitte wurde das Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) nur bis Woche 9 dargestellt, da bis einschließlich Woche 9 das Modell zuverlässig konvergierte und aussagekräftige Daten lieferte.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

---

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

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

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie LOTIS-2 nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für patientenrelevante Endpunkte werden entsprechend ihrer Relevanz im Kontext der Nutzenbewertung dargestellt. Im SAP und Studienbericht

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

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

(Clinical Study Report, CSR) werden für die Endpunkte Ansprechen, PFS und RFS die folgenden Sensitivitätsanalysen untersucht:

- Bestimmung auf Basis des unabhängigen Reviews anhand der Per-Protokoll (PP)-Population.
- Bestimmung auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.
- Beurteilung anhand der Krankheitsprogression basierend auf einer klinischen Progression zum Behandlungs- bzw. Studienende, unabhängig der radiologischen Befunde.
- Beurteilung des Einflusses der SZT, indem bei Patienten, die sich einer SZT unterzogen haben, die SZT nicht zur Zensurierung führte.

Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich die nachfolgenden Sensitivitätsanalysen als relevant angesehen und dargestellt:

- Bestimmung auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.
- Beurteilung anhand der Krankheitsprogression basierend auf einer klinischen Progression zum Behandlungs- bzw. Studienende, unabhängig der radiologischen Befunde.

Weiterhin wurde für die Gesamtraten an UE eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der ausschließlich Ereignisse gewertet wurden, die nicht unmittelbar mit einer Krankheitsprogression in Verbindung standen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse auf Hauptebene wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche einen Einfluss auf die Effekte haben könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten u. a. direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale), Stratifizierungsfaktoren oder Behandlungsspezifika sein.

In der Studie LOTIS-2 wurden die in Tabelle 4-5 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren a priori für die ORR und UE definiert. Für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen alle a priori definierten Trennwerte und Einteilungen herangezogen und über alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte komplettiert.

Tabelle 4-5: In der Studie LOTIS-2 a priori definierte Subgruppenkategorien

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Altersgruppe (Jahre) <sup>a, b</sup>	< 65 65 – < 75 ≥ 75
Geschlecht <sup>a, b</sup>	Männlich weiblich
Region-1 <sup>a, b</sup>	USA UK Italien Schweiz <sup>d</sup>
Region-2	USA Europa
Ethnie <sup>b</sup>	Weiß Nicht-Weiß
Primärdiagnose <sup>a, b</sup>	DLBCL NOS DLBCL, primär mediastinal <sup>d</sup> HGBL mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 re-arrangements
Bulky Erkrankung <sup>a, c</sup>	Ja <sup>d</sup> Nein
Double/Triple-Hit <sup>a</sup>	Ja Nein
Ansprechkategorie auf die vorherige systemische Erstlinientherapie <sup>a</sup>	Refraktär Rezidiv Andere <sup>f</sup>
Ansprechkategorie auf die letzte vorherige systemische Therapie <sup>a</sup>	Refraktär Rezidiv Andere <sup>f</sup>
Ansprechkategorie auf eine beliebige vorherige systemische Therapie <sup>a</sup>	Refraktär Rezidiv
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien <sup>a</sup>	2 Linien 3 Linien > 3 Linien
Transformation des DLBCL <sup>a</sup>	Transformiert De novo
Krankheitsstadium <sup>a, c</sup>	I II I/II III IV III/IV
Keimfähige B-Zellen und aktivierte B-Zellen <sup>a</sup>	Keimfähig Aktiviert Unbekannt <sup>f</sup>
Vorherige CAR-T-Therapie <sup>a</sup>	Ja Nein

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Arzneimittelformulierung <sup>a, b</sup>	Gefrorene Flüssigkeit Lyophilisiert
Maximaler längster Durchmesser <sup>a</sup>	$\leq 5$ cm $> 5 - \leq 7,5$ cm $> 7,5 - \leq 10$ cm $> 10$ cm Fehlend <sup>d</sup>
<p>a: a priori für die ORR definiert.  b: a priori für die UE definiert.  c: definiert als mindestens ein Lymphknoten <math>\geq 10</math> cm im längsten Durchmesser.  d: Die Ausprägung umfasst weniger als 10 Patienten, weshalb sie in den post-hoc Analysen nicht dargestellt wird.  e: Im Rahmen der post-hoc Analysen werden ausschließlich die einzelnen Krankheitsstadien dargestellt und keine Kombinationen dieser präsentiert.  f: Innerhalb der post-hoc Analysen werden ausschließlich die Ausprägungen mit bekannten Werten dargestellt.</p> <p>BCL: B-Zell Lymphom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; MYC: MYC Onkogen; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert; ORR: Gesamtansprechrates; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: (16)</p>	

Auf Basis des einarmigen Studiendesigns ist eine Bewertung der Relevanz der Subgruppenanalysen mittels Interaktions-p-Wert nicht möglich. Daher werden alle Subgruppenanalysen deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

Die Durchführung von indirekten Vergleichen wurde unter Berücksichtigung der fehlenden direkt vergleichenden Evidenz unter Loncastuximab tesirin geprüft, jedoch aufgrund der nachfolgenden methodischen Schwächen als nicht adäquat eingestuft.

Die kürzlich zugelassenen Behandlungsoptionen Pola-BR und Tafa-Len, welche ab der Zweitlinie indiziert sind, umfassen in den zugrundeliegenden Zulassungspopulationen mehrheitlich Patienten in der zweiten Behandlungslinie (9, 10). Ein Vergleich zur Studienpopulation mit Loncastuximab tesirin in der Zulassungsstudie LOTIS-2, welche Patienten nach mindestens zwei Vorbehandlungen einschließt, wäre nicht sachgerecht.

Ein Vergleich mit den Zulassungsstudien der CAR-T-Therapien wäre hinsichtlich der grundlegenden Patientenpopulation und Therapielinie geeignet, allerdings ist der Anteil an Patienten mit Eignung für eine CAR-T-Therapie in der Studie Lotis-2 (N = 14) zu gering, um einen adäquaten Vergleich durchzuführen.

Folglich wurde von der Durchführung eines indirekten Vergleiches aufgrund der methodischen Schwächen abgesehen.

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LOTIS-5 (NCT04384484)	Ja <sup>a</sup>	ja	laufend	Beginn 16.09.2020 <sup>a</sup>	<u>Intervention:</u> Loncastuximab tesirin i. v. 150 µg/kg q. 3w + Rituximab i. v. 375 mg/m <sup>2</sup> q. 3w für zwei Zyklen gefolgt von Loncastuximab tesirin i. v. 75 µg/kg q. 3w. + Rituximab i. v. 375 mg/m <sup>2</sup> q. 3w für bis zu sechs Zyklen <u>Vergleichstherapie:</u> R-GemOx i. v.: Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> + Oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> q. 2w. für bis zu acht Zyklen
a: Als konfirmatorische Studie bei der bedingten Zulassung von Loncastuximab tesirin auf Basis der Studie LOTIS-2, stellt die Studie LOTIS-5 ebenfalls eine Zulassungsstudie dar. b: Dauer der Studie und Zeitpunkte der Datenschnitte sind ereignisgesteuert. i. v.: Intravenös, q. 2w.: alle zwei Wochen, q. 3w.: alle drei Wochen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 06.03.2023 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LOTIS-5	Einschlusskriterium E2 ist nicht erfüllt (Kombinationstherapie)

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

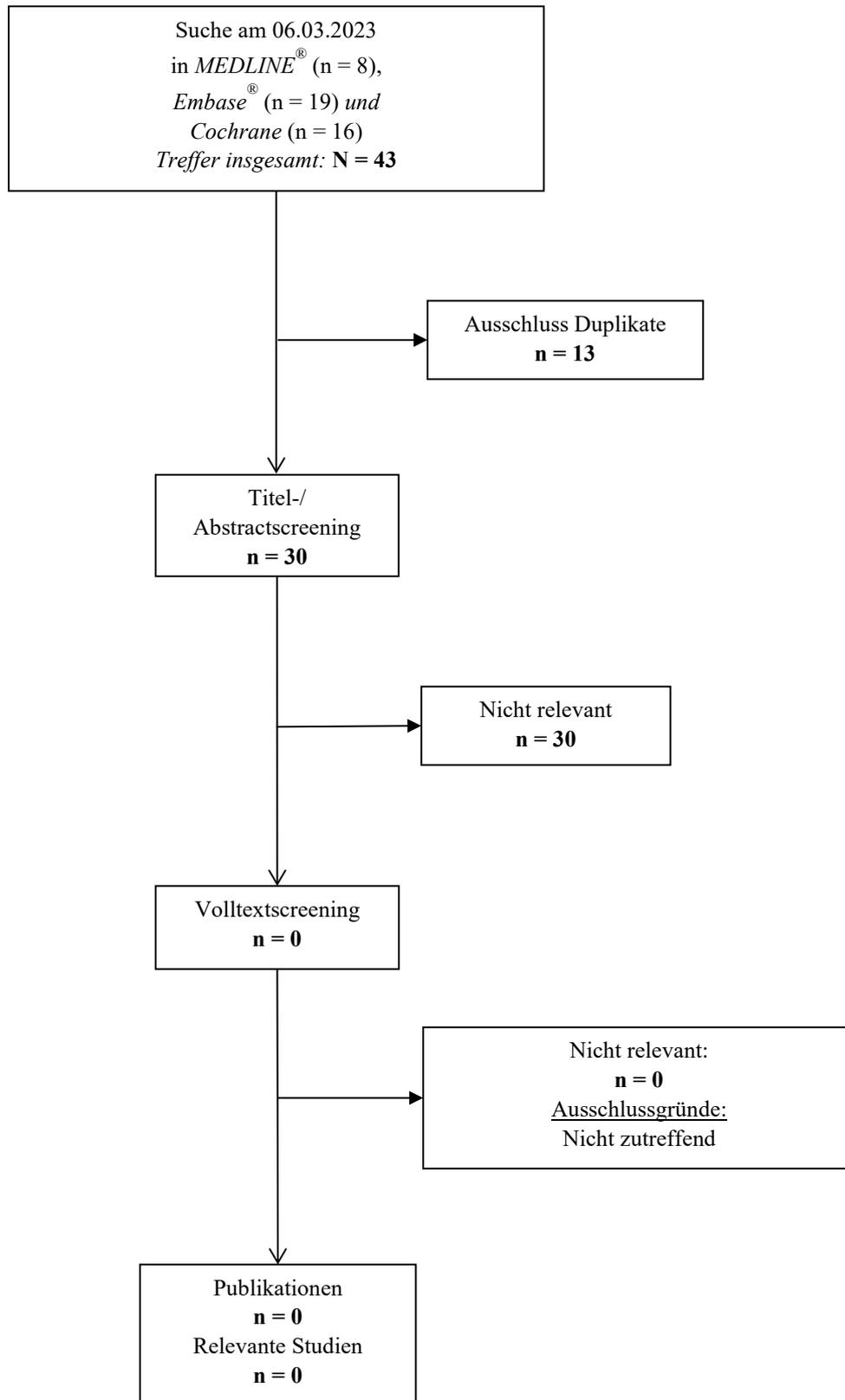


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 06.03.2023 durchgeführt und erzielte insgesamt 43 Treffer in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane. Nach Ausschluss der 13 Duplikate wurden gemäß Titel und Abstract die verbleibenden 30 Publikationen unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen. Aus diesem Grund erfolgte keine Volltextsichtung verbleibender Publikationen, sodass keine relevante Studie identifiziert werden konnte.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante RCT im AWG mit Loncastuximab tesirin identifiziert.				
A: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 06.03.2023 wieder.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante RCT im AWG mit Loncastuximab tesirin identifiziert.				
A: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 06.03.2023 wieder.

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

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

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

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

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

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

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

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen*

„weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

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

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

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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



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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LOTIS-1 (NCT02669017)	ja	ja	abgeschlossen	3 Jahre	<u>Teil 1:</u> Loncastuximab tesirin Dosiseskalation mit 15 µg/kg bis 200 µg/kg i. v./q. 3w. oder q. 6w.;  <u>Teil 2:</u> Loncastuximab tesirin Dosiserweiterung mit 120 µg/kg oder 150 µg/kg i. v./q. 3w.
LOTIS-2 (NCT03589469)	ja	ja	abgeschlossen	4 Jahre	Loncastuximab tesirin 150 µg/kg i. v./q. 3w. an Tag 1 der ersten zwei Zyklen, dann 75 µg/kg i. v./q. 3w. an Tag 1 in den nachfolgenden Zyklen
LOTIS-3 (NCT03684694)	nein	ja	abgebrochen	4 Jahre	<u>Teil 1:</u> Loncastuximab tesirin mit 3 + 3 Dosiseskalation + Ibrutinib 560 mg täglich;  <u>Teil 2:</u> Behandlung gemäß der in Teil 1 gefundenen Dosierung i. v./q. 3w. in den Zyklen 1 und 2; q. 4w. für nachfolgende Zyklen + Ibrutinib 560 mg täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LOTIS-4 (NCT03685344)	nein	ja	abgebrochen	–	<p><u>Teil 1:</u> Loncastuximab tesirin 3 + 3 Dosiseskulation: 90 µg/kg, 120 µg/kg oder 150 µg/kg i. v. /q. 3w.;</p> <p><u>Teil 2:</u> Loncastuximab tesirin Dosiserweiterung gemäß der in Teil 1 gefundenen Dosierung + Durvalumab 1500 mg q. 4w</p>
LOTIS-7 (NCT04970901)	nein	ja	laufend	4 Jahre	<p><u>Teil 1:</u> Dosiseskulation: 1. Loncastuximab tesirin 150 µg/kg für 2 Zyklen dann 75 µg/kg für nachfolgende Zyklen + Gemcitabin 500 mg/m<sup>2</sup> bis 1000 mg/m<sup>2</sup> oder + Lenalidomid 15 mg bis 25 mg täglich für 2 Wochen, dann 1 Woche Pause oder + Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/kg oder + Umbralisib 600 mg bis 800 mg täglich</p> <p><u>Teil 2:</u> Dosiserweiterung: gemäß der in Teil 1 gefundenen Dosierungen</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LOTIS-8 (NCT04974996)	nein	ja	abgebrochen	–	Loncastuximab tesirin 3 + 3 Dosisescalation 60 µg/kg bis 150 µg/kg + R-CHOP (Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> , Cyclophosphamid 750 mg/m <sup>2</sup> ; Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> ; Vincristin; 1,4 mg/m <sup>2</sup> und Prednison 100 mg/Tag)
LOTIS-9 (NCT05144009)	nein	ja	laufend	8 Jahre	Loncastuximab tesirin 150 µg/kg für Zyklus 1 und 2; 75 µg/kg Zyklen ≥ 3 + Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>
LOTIS-10 (NCT05660395)	nein	ja	laufend	bis zu 3 Jahre	<u>Arm A (Normale Leberfunktion):</u> Loncastuximab tesirin q. 3w 0,15 mg/kg für 2 Zyklen, dann 0,075 mg/kg für nachfolgende Zyklen:  <u>Arm B/C (Mäßige/Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion):</u> Loncastuximab tesirin q. 3w. 3+3 Dosis- Escalation. Anfangsdosis 0,09 mg/kg für zwei Zyklen, dann 0,045 mg/kg für nachfolgende Zyklen. Höchste Dosis: 0,15 mg/kg Dosisreduktion um 50 % bei Patienten mit einer Toxizität
ADCT-402 EAP (NCT04705454)	nein	ja	Nicht mehr verfügbar / abgebrochen	–	Loncastuximab tesirin
i. v.: Intravenös; q. 3w.: alle drei Wochen; q. 4w.: alle vier Wochen.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in Tabelle 4-29 geben den Stand zum 06.03.2023 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
LOTIS-1 (NCT02669017)	Einschlusskriterium E2 ist nicht erfüllt (Dosierung)
LOTIS-3 (NCT03684694)	Studie abgebrochen und Einschlusskriterium E2 ist nicht erfüllt (Kombinationstherapie)
LOTIS-4 (NCT03685344)	Studie abgebrochen und Einschlusskriterium E2 ist nicht erfüllt (Kombinationstherapie)
LOTIS-7 (NCT04970901)	Einschlusskriterium E2 ist nicht erfüllt (Kombinationstherapie)
LOTIS-8 (NCT04974996)	Studie abgebrochen und Einschlusskriterium E2 ist nicht erfüllt (Kombinationstherapie)
LOTIS-9 (NCT05144009)	Einschlusskriterium E1 ist nicht erfüllt (Patientenpopulation: therapienaive Patienten)
LOTIS-10 (NCT05660395)	Einschlusskriterium E6 ist nicht erfüllt (Es liegen noch keine Ergebnisse und damit auch noch kein Studienbericht vor)
ADCT-402 EAP (NCT04705454)	Studie abgebrochen und nicht länger verfügbar

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

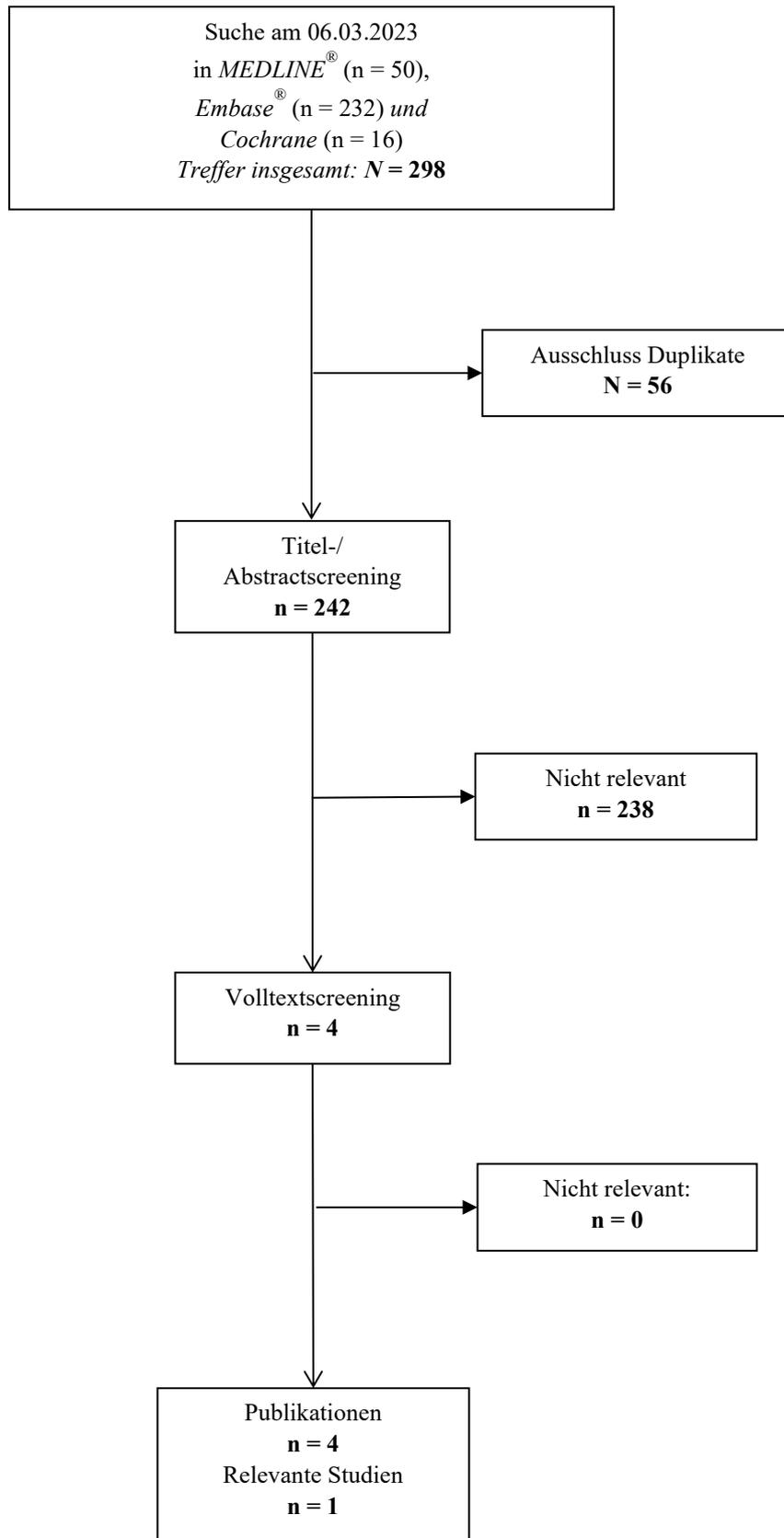


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 06.03.2023 durchgeführt und erzielte insgesamt 298 Treffer in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und Cochrane. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 56) wurden 242 Treffer im Titel- und Abstract-Screening gesichtet. Gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 238 Treffer auf Basis des Titels/Abstracts als nicht relevant bewertet. Die verbleibenden vier Treffer konnten auf Basis des Volltextscreenings als relevante Publikationen identifiziert werden. Alle vier Publikationen gehörten zur Studie LOTIS-2. Neben der Primärpublikation zur Studie konnten die verbleibenden drei Publikationen als Veröffentlichungen zu Subgruppenanalysen bewertet werden. Auf Basis der bibliographischen Literaturrecherche konnte demnach mit der Studie LOTIS-2 eine relevante Studie im AWG identifiziert werden.

### Relevante Publikationen zur Studie LOTIS-2

1. Caimi, P. F., Ai, W., Alderuccio, J. P., Ardeschna, K. M., Hamadani, M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(6): 790-800 (28).
2. Alderuccio, J. P., Ai, W. Z., Radford, J., Solh, M., Ardeschna, K. M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory high-grade B-cell lymphoma: a subgroup analysis from the LOTIS-2 study. *Blood Advances* 2022; 6(16): 4736-4739 (29).
3. Caimi, P. F., Ardeschna, K. M., Reid, E., Ai, W., Lunning, M. et al. The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(5): e335-e339 (30).
4. Spira, A., Zhou, X., Chen, L., Gnanasakthy, A., Wang, L. et al. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(3): 158-168 (31).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LOTIS-2	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT03589469 (32) <b>EU Clinical Trials Register:</b> EudraCT 2017-004288-11 (33) <b>ICTRP Search Portal:</b> NCT03589469 (34) EUCTR2017-004288-11-IT (35)	ja	ja	abgeschlossen
LOTIS-10	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT05660395 (36) <b>ICTRP Search Portal:</b> NCT05660395 (37)	nein	nein	laufend
RG1122400	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT05453396 (38) <b>ICTRP Search Portal:</b> NCT05453396 (39)	nein	nein	Laufend (keine Ergebnisse verfügbar)
MT-2111-A-101	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT05658562 (40)	nein	nein	Laufend (keine Ergebnisse verfügbar)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-31 geben den Stand zum 06.03.2023 wieder.

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

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

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

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

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LOTIS-2	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in Tabelle 4-32 geben den Stand zum 06.03.2023 wieder.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Einarmlige Studien</b>						
LOTIS-2	ja	ja	nein	ja (16)	ja (32-35)	ja (28-31)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LOTIS-2	Offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL, nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie (einschließlich DLBCL NOS, PMBCL und HGBL)	Insgesamt wurden 145 Patienten eingeschlossen, welche Loncastuximab tesirin in der Dosierung von 150 µg/kg für zwei Zyklen und 75 µg/kg in den nachfolgenden Zyklen erhalten haben.	<p><b>Studiendauer:</b> <i>Screeningphase:</i> 28 Tage <i>Behandlungsphase:</i> Die Behandlung mit Loncastuximab tesirin erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Auftreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch. <i>Maximale Behandlungsdauer:</i> 12 Monate (Eine Weiterbehandlung nach Zustimmung durch den Sponsor war im Einzelfall zulässig, wenn der Patient nach einem Jahr klinisch von der Behandlung profitierte). <i>Nachbeobachtungsphase:</i></p>	<p><b>Studienort:</b> 28 Zentren in vier Ländern haben Patienten in die Studie eingeschlossen: Italien (fünf Zentren), Schweiz (ein Zentrum), USA (16 Zentren) und Vereinigtes Königreich (sechs Zentren) <b>Studienzeitraum:</b> 01. August 2018 – 15. September 2022</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR</li> <li>• TTR</li> <li>• RFS</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• CRR</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym; EQ-5D-5L)</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Maximal drei Jahre nach Behandlungs- ende in Intervallen von 12 Wochen.  <b>Datenschnitte:</b> <u>1. Datenschnitt:</u> 06. April 2020 (FDA-Einreichung) <u>2. Datenschnitt:</u> 06. August 2020 (120 Tage Safety- Follow-up bei der FDA) <u>3. Datenschnitt:</u> 01. März 2021 (EMA-Einreichung) <u>4. Datenschnitt:</u> 01. März 2022 (interner Review) <u>5. Datenschnitt:</u> 15. September 2022 (finale Analyse)		
CRR: Gesamtansprechrage; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DOR Dauer des Ansprechens; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions-5 Levels; FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FDA: Food and Drug Administration; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; RFS: Rezidivfreies Überleben; r/r: Rezidiert/refraktär; TTR: Zeit bis zum Ansprechen. Quelle: (16)						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Loncastuximab tesirin	<i>Vorbehandlung und Begleitmedikation</i>
LOTIS-2	<p><b>Erster und zweiter Behandlungszyklus:</b> Loncastuximab tesirin 150 µg/kg pro Körpergewicht i. v. über 30 Minuten an Tag 1 der ersten beiden 21-tägigen Zyklen.</p> <p><b>Ab dem dritten Zyklus:</b> Loncastuximab tesirin 75 µg/kg pro Körpergewicht, i. v. über 30 Minuten, an Tag 1 eines jeden weiteren 21-tägigen Zyklus.</p> <p>Dosisanpassungen gemäß Protokoll erfolgten ab einem BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> anhand der Berechnung des angepassten Körpergewichtes.</p>	<p><b>Prämedikation:</b> Dexamethason 4 mg, p. o., 2 x täglich, (wenn möglich am Tag vor der Infusion, am Tag der Infusion und am Tag nach der Infusion).</p> <p><b>Unterstützende Behandlungen:</b> <i>Ödeme und Pleuraergüsse:</i> Spironolacton in der Standarddosis bei Patienten mit Gewichtszunahme &gt; 1 kg ab Behandlungsbeginn, neuer oder sich verschlimmernder Ödeme und/oder neuer oder sich verschlimmernder Pleuraergüsse. Zusätzliche harntreibende Medikamente konnten bei weiterer Gewichtszunahme, Ödemen oder Pleuraergüssen angewendet werden.</p> <p><i>Behandlung und Prophylaxe von infusionsbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen:</i> Medikamente zur Behandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, sollten für den sofortigen Einsatz zur Verfügung stehen und können gemäß den standardmäßigen Behandlungsprotokollen verabreicht werden.</p> <p>Jeder Patient, bei dem eine infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion auftrat, sollte in den folgenden Zyklen eine prophylaktische Behandlung gemäß den nachstehenden Leitlinien oder dem institutionellen Behandlungsstandard erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An Tag 1 jedes Zyklus 20 mg Dexamethason p. o. 12 und 6 Stunden vor Infusion von Loncastuximab tesirin</li> <li>• An Tag 1 jedes Zyklus 50 mg Diphenhydraminchlorid i. v. 30 Minuten vor Infusion von Loncastuximab tesirin</li> <li>• An Tag 1 jedes Zyklus 50 mg Ranitidin (oder äquivalent) i. v. 30 Minuten vor Infusion von Loncastuximab tesirin</li> <li>• Zwei Tage lang nach der Verabreichung von Loncastuximab tesirin an Tag 1 sollen die Patienten 4 mg Dexamethason p. o. 2 x täglich einnehmen.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation:</b> Alle Medikamente oder Verfahren für die klinische Versorgung des Patienten, einschließlich der Behandlung von Nebenwirkungen, sind während der Studie erlaubt, mit Ausnahme der unten aufgeführten.</p> <p>Hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind gemäß den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zugelassen.</p> <p><b>Folgende Begleitmedikationen waren nicht erlaubt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Krebstherapien (ausgenommen Hormone)</li> </ul>

Studie	Loncastuximab tesirin	Vorbehandlung und Begleitmedikation
		für die Erhaltungstherapie bei Brust- oder Prostatakrebs) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Prüfpräparate</li> <li>• Lebendvakzine</li> </ul>
ASCO: American Society of Clinical Oncology; BMI: Body-Mass-Index; i. v.: intravenös; p. o.: per oral. Quelle: (16)		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Loncastuximab tesirin (N = 145)
<b>Demographische Charakteristika</b>	
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert (StD)	62,7 (13,63)
Median	66,0
Min – Max	23,0 – 94,0
<b>Alterskategorie (Jahre), n (%)</b>	
< 65 Jahre	65 (44,8)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	59 (40,7)
≥ 75 Jahre	21 (14,5)
<b>Geschlecht – n (%)</b>	
Männlich	85 (58,6)
Weiblich	60 (41,4)
<b>Region – n (%)</b>	
Vereinigte Staaten	59 (40,7)
Großbritannien	31 (21,4)
Italien	53 (36,6)
Schweiz	2 (1,4)
<b>Ethnische Herkunft – n (%)</b>	
Weiß	130 (89,7)
Schwarz (oder Afroamerikaner)	5 (3,4)
Asiatisch	3 (2,1)
Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,7)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	1 (0,7)
Andere	5 (3,4)

Patientencharakteristika	Loncastuximab tesirin (N = 145)
<b>Demographische Charakteristika (Fortsetzung)</b>	
<b>Ethnizität – n (%)</b>	
Hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch	13 (9,0)
Nicht hispanoamerikanisch oder lateinamerikanisch	132 (91,0)
<b>Body-Mass-Index – kg/m<sup>2</sup></b>	N = 144
Mittelwert (StD)	26,93 (5,728)
Median	25,97
Min – Max	17,2 – 50,5
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
<b>ECOG – n (%)</b>	
0	58 (40,0)
1	78 (53,8)
2	9 (6,2)
<b>Primäre Kategorie gemäß WHO-Kriterien, n (%)</b>	
DLBCL, NOS	127 (87,6)
Hochgradiges B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Umlagerung	11 (7,6)
DLBCL, primär mediastinal	7 (4,8)
<b>DLBCL – zusätzlicher Subtyp, n (%)</b>	71 (49,0)
Keimzentrum-B-Zellen-Typ	48 (33,1)
Aktivierter B-Zellen-Typ	23 (15,9)
<b>Transformiertes DLBCL, n (%)</b>	29 (20,0)
Transformierte Follikel	25 (17,2)
Richters Transformation	2 (1,4)
Transformierte Lymphoplasmazytose	1 (0,7)
Transformiertes MZBCL	1 (0,7)
<b>DLBCL Double-/Triple-Expressor – n (%)</b>	20 (13,8)
Double-Expressor	18 (12,4)
Triple-Expressor	2 (1,4)
<b>DLBCL Double/Triple Hit, n (%)</b>	15 (10,3)
Double Hit	12 (8,3)
Triple Hit	3 (2,1)

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Loncastuximab tesirin (N = 145)</b>
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)</b>	
<b>Krankheitsstadium gemäß Ann-Arbor-Kriterien, n (%)</b>	
Stadium I	10 (6,9)
Stadium II	23 (15,9)
Stadium III	19 (13,1)
Stadium IV	93 (64,1)
<b>Extranodal, n (%)</b>	
Ja	87 (60,0)
Nein	58 (40,0)
<b>Bulky-Erkrankung, n (%)</b>	
Ja	8 (5,5)
Nein	137 (94,5)
<b>Beteiligung der Milz, n (%)</b>	
Ja	6 (4,1)
Nein	139 (95,9)
<b>Anzahl der Lokalisationen mit extranodaler Beteiligung</b>	N = 87
Mittelwert (StD)	2,2 (2,15)
Median	2,0
Min – Max	1,0 – 18,0
<b>Behandlungscharakteristika</b>	
<b>Vorherige systemische Therapien, n (%)<sup>a</sup></b>	
2 vorherige Therapielinien	63 (43,4)
3 vorherige Therapielinien	35 (24,1)
≥ 3 vorherige Therapielinien	47 (32,4)
<b>Anzahl an vorherigen systemischen Therapielinien<sup>a</sup></b>	
Mittelwert (StD)	3,1 (1,27)
Median	3,0
Min – Max	2,0 – 7,0
<b>Jegliche vorherige Radiotherapie, n (%)</b>	
Ja	53 (36,6)
Nein	92 (63,4)
<b>Jegliche vorherige Operation, n (%)</b>	
Ja	27 (18,6)
Nein	118 (81,4)

Patientencharakteristika	Loncastuximab tesirin (N = 145)
<b>Behandlungscharakteristika (Fortsetzung)</b>	
<b>Jegliche vorherige Stammzelltransplantation, n (%)</b>	
Ja	24 (16,6)
Nein	121 (83,4)
<b>Art der vorherigen Stammzelltransplantation, n (%)</b>	
Allogen	2 (1,4)
Autolog	21 (14,5)
Beide	1 (0,7)
<b>Ansprechen auf die vorherige systemische Erstlinientherapie, n (%)</b>	
Rezidiv	99 (68,3)
Refraktär	29 (20,0)
Sonstiges	17 (11,7)
<b>Ansprechen auf die letzte vorherige systemische Therapie, n (%)<sup>b, c</sup></b>	
Rezidiv	43 (29,7)
Refraktär	84 (57,9)
Sonstiges	18 (12,4)
<b>Ansprechen auf die letzte vorherige systemische Therapie, n (%)<sup>b, d</sup></b>	
Rezidiv	44 (30,3)
Refraktär	88 (60,7)
Sonstiges	13 (9,0)
<p>Die Angaben zu den Baseline-Charakteristika sind mit Ausnahme des Ansprechens auf die letzte vorherige systemische Therapie für beide Datenschnitte identisch.</p> <p>a: Eine frühere Stammzelltransplantation wurde berücksichtigt. Bei Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wurde das Induktionsregime als eine Therapielinie gewertet, wenn es auf einer Chemotherapie basierte und sich von den anderen vorangegangenen Therapielinien unterschied.</p> <p>b: War die Stammzelltransplantation die letzte Behandlungslinie, wurde die Variable als Ansprechen auf die Therapie definiert, die der Stammzelltransplantation vorausging.</p> <p>c: 1. Datenschnitt vom 06.04.2020</p> <p>d: 3. Datenschnitt vom 01.03.2021</p> <p>BCL: B-Zell Lymphom; BMI: Body-Mass-Index; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; Max: Maximum; Min: Minimum; MYC: MYC Onkogen; MZBCL: Marginalzonen B-Zell Lymphom; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NOS: Nicht anderweit spezifiziert; StD: Standardabweichung; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p> <p>Quelle: (16, 41)</p>	

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie erwachsener Patienten mit r/r DLBCL und HGBl nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie werden die Ergebnisse der LOTIS-2 Studie herangezogen.

### **Studie LOTIS-2**

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu untersuchen.

#### ***Patientenpopulation und Studienzentren***

Zwischen dem 01. August 2018 (Studienbeginn, Einschluss des ersten Patienten) und dem 06. April 2020 (1. Datenschnitt) wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen, von welchen alle 145 Patienten die Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhielten.

Die LOTIS-2 Studie wurde in 37 Zentren in Nordamerika (USA) und Europa (UK, Italien, Schweiz) initiiert. Von den geplanten Studienzentren haben 29 Zentren an der Screeningphase teilgenommen und davon 28 Zentren Patienten rekrutiert (USA: 16 Zentren; UK: sechs Zentren; Italien: fünf Zentren und ein Zentrum in der Schweiz).

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit r/r DLBCL einschließlich DLBCL NOS, HGBl und einem primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) eingeschlossen, die bereits zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie erhalten haben. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 bis 2 und eine messbare Erkrankung gemäß der Lugano-Klassifikation 2014 aufweisen. Patienten mit einem Burkitt-Lymphom oder einer Bulky-Erkrankung (gültig seit der zweiten Änderung des Originalprotokolls) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Eine aktive Graft-versus-Host-Erkrankung, aktive Autoimmunerkrankungen oder ein Lymphom mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) zum Zeitpunkt des Screenings führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

### ***Studiendauer/-durchführung***

Die maximale Gesamtstudiendauer der Studie LOTIS-2 sollte in etwa vier Jahre (212 Wochen) betragen und umfasste eine Screeningphase von 28 Tagen, eine Behandlungsphase mit dreiwöchigen Zyklen über die Dauer von maximal einem Jahr und eine Nachbeobachtungsphase von bis zu drei Jahren nach Behandlungsende. Patienten, die nach 12 Monaten klinisch noch von einer Behandlung profitierten, konnten im Rahmen einer Einzelfallentscheidung und mit Zustimmung durch den Sponsor mit Loncastuximab tesirin weiterbehandelt werden.

Nach Behandlungsende wurden alle Patienten, unabhängig vom Krankheitsstatus, alle 12 Wochen bis zu einer Dauer von drei Jahren oder bis zum Widerruf der Einwilligung, Lost-to-Follow-Up oder dem Tod nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintrat.

### ***Intervention***

In der Behandlungsphase wurde Loncastuximab tesirin als intravenöse Infusion über 30 Minuten jeweils am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus durch den Prüfarzt oder eine qualifizierte Person verabreicht. Die Patienten erhielten zwei Zyklen mit jeweils 150 µg/kg Körpergewicht Loncastuximab tesirin als i. v. Infusion und anschließend in jedem weiteren Zyklus 75 µg/kg Körpergewicht. Bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf der Grundlage eines angepassten Körpergewichts gemäß den Angaben im Studienprotokoll berechnet.

Traten während der Behandlung nicht-hämatologische UE  $\geq$  CTCAE Grad 3 auf, sollte die Behandlung mit Loncastuximab tesirin so lange ausgesetzt werden, bis sich der Toxizitätsgrad auf UE  $\leq$  CTCAE Grad 1 reduzierte. Traten hämatologische UE  $\geq$  CTCAE Grad 3 auf, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation erst nach einer Reduktion auf UE  $\leq$  CTCAE Grad 2 fortgesetzt. Eine Dosisreduktion auf 50 % sollte erfolgen, wenn Loncastuximab tesirin für mehr als drei Wochen ausgesetzt wurde und ein möglicher Zusammenhang des UE mit der Studienmedikation vermutet wurde. Trat das UE nach der Dosisreduktion erneut auf, wurden die nachfolgenden Dosen um weitere 50 % reduziert. Nach der zweiten Dosisreduktion wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beim erneuten Auftreten des UE dauerhaft abgesetzt. Wurde Loncastuximab tesirin für mehr als fünf Wochen aufgrund einer möglichen Toxizität im Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin unterbrochen, durfte die Behandlung ohne ausdrückliche Zustimmung des Sponsors nicht wieder aufgenommen werden. Eine Dosisreduktion aufgrund eines UE war nur bei 6,7 % (11/145) der Studienteilnehmer notwendig. Eine Dosisreduktion erfolgte bei neun Patienten mit einem UE von CTCAE Grad 2 und bei zwei Patienten mit einem UE von CTCAE Grad 3 (41).

Allen Patienten wurde, soweit nicht kontraindiziert, eine Prämedikation in Form von Dexamethason 4 mg p. o., zweimal täglich am Tag vor der Loncastuximab tesirin-Infusion sowie am Tag der Infusion und am Tag nach der Infusion gegeben. Patienten mit einer Gewichtszunahme  $> 1$  kg ab dem Beginn der Behandlung mit Loncastuximab tesirin erhielten zusätzlich Spironolacton in der Standarddosierung. Eine Übersicht aller zusätzlichen unterstützenden Behandlungen kann der Tabelle 4-36 entnommen werden.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zu einer maximalen Dauer von 12 Monaten oder bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder dem Erfüllen weiterer Kriterien für einen Studienabbruch, je nachdem, was zuerst eintrat.

### ***Endpunkte***

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR gemäß der Lugano-Klassifikation aus dem Jahr 2014. Die ORR wurde durch eine zentral durchgeführte Bewertung für alle behandelten Patienten bestimmt und war definiert als Anteil der Patienten, die ein BOR in Form eines CR oder PR erreicht hatten.

Zu den sekundären Endpunkten zur Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin gehörten die DOR, CRR, RFS, PFS und das OS.

Weiterhin wurde in der Studie LOTIS-2 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L- und des FACT-Lym-Fragebogens gemessen sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Loncastuximab tesirin bewertet.

### ***Datenschnitte***

Nachfolgend werden die Auswertungen des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 dargestellt. Für das Gesamtüberleben findet eine zusätzliche Darstellung des finalen OS mit Stand vom 15.09.2022 statt. Weitere Erläuterungen zu den Datenschnitten können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.

### ***Charakterisierung der Studienpopulation***

#### ***Patientenfluss***

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 (siehe Tabelle 4-37) hatten 137 Patienten (94,5 %) die Behandlung abgebrochen, der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand im Auftreten einer Krankheitsprogression (N = 81; 59,1 %), nicht-akzeptabler Toxizität (N = 30; 21,9 %) oder dem Tod (N = 9; 6,6 %).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 hatten alle Patienten die Studie abgebrochen. Der primäre Grund des Abbruchs der Studienmedikation lag bei mehr als der Hälfte der Patienten (N = 82; 56,6 %) in einer Krankheitsprogression und bei 22,1 % (N = 32) aus Gründen einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Tabelle 4-37: Patientenverteilung in der Studie LOTIS-2

	Loncastuximab tesirin (N = 145)	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
Behandlungsphase der Studie		
Andauernd	8 (5,5)	0 (0,0)
Abgebrochen	137 (94,5)	145 (100,0)
Keine Studienmedikation erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation <sup>a</sup>		
Krankheitsprogression	81 (59,1)	82 (56,6)
Inakzeptable Toxizität	30 (21,9)	32 (22,1)
Rücknahme der Einwilligung	6 (4,4)	9 (6,2)
Protokollabweichung	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	3 (2,2)	4 (2,8)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	0 (0,0)	0 (0,0)
Transplantation	5 (3,6)	7 (4,8)
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	9 (6,6)	9 (6,2)
Sonstiges	3 (2,2)	2 (1,4)
a: Die Berechnung der Prozentwerte bezieht sich auf alle Patienten, die die Therapie abgebrochen haben. Quelle: (16, 41)		

### Patientencharakteristika

Die Studienteilnehmer der LOTIS-2 Studie wurden zu 59,3 % in Studienzentren in Europa und zu 40,7 % in Studienzentren in Nordamerika eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (85 Patienten; 58,6 %) und weiß (130 Patienten; 89,7 %). Das mediane Alter der Patienten lag bei 66 Jahren, der mediane BMI betrug 25,97 kg/m<sup>2</sup> (Min – Max: 17,2 – 50,5 kg/m<sup>2</sup>).

Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten wies einen ECOG PS von 0 oder 1 auf (40,0 % ECOG PS von 0; 53,8 % ECOG PS von 1) und bei 6,2 % der Patienten lag ein ECOG PS von 2 vor. Die Mehrheit der Patienten war gemäß WHO-Klassifikation der Kategorie DLBCL NOS zuzuordnen (87,6 %), alle weiteren Patienten wiesen entweder ein HGBL (7,6 %) oder ein PMBCL (4,8 %) auf. Der Keimzentrum B-Zell-Subtyp trat bei 33,1 % der Patienten und der aktivierte B-Zell-Subtyp bei 15,9 % der Patienten auf. Bei 20,0 % der Patienten lag ein transformiertes DLBCL vor, zumeist aus transformierten Follikeln (17,2 %). Double- oder Triple-Expressoren traten bei 13,8 % aller eingeschlossenen Patienten auf, 10,3 % der Patienten wiesen ein DLBCL mit Double/Triple-Hit auf. Der Großteil der Patienten hatte eine fortgeschrittene Erkrankung in den Krankheitsstadien III/IV (13,1 % der Patienten im

Stadium III und 64,1 % der Patienten im Stadium IV). Bei 60,0 % der Patienten lag eine extranodale Erkrankung vor, eine Bulky-Erkrankung wurde bei der großen Mehrheit der Patienten (94,5 %) nicht diagnostiziert.

Alle 145 Patienten hatten eine vorherige systemische Antitumorthherapie erhalten, die mediane Anzahl lag bei 3,0 (Min – Max: 2 – 7). Eine vorherige Radiotherapie hatten 36,6 % der Patienten erhalten, 18,6 % unterzogen sich einer vorherigen Operation und 16,6 % einer Stammzelltransplantation.

Bei 20,0 % wurde eine primär refraktäre Erkrankung in Bezug auf die systemische Erstlinientherapie festgestellt, 57,9 % waren refraktär bezüglich der letzten vorherigen systemischen Therapie. Ein Rezidiv trat bei 68,3 % der Patienten nach der ersten vorherigen systemischen Therapie sowie bei 29,7 % nach der letzten vorherigen systemischen Therapie auf.

### ***Behandlungs- und Beobachtungsdauer***

In der nachfolgenden Tabelle 4-38 sind die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie LOTIS-2 aufgeführt. Die Studiendauer spiegelt hierbei die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens wider. Die Erhebung der übrigen Endpunkte erfolgte bis zur Krankheitsprogression, sodass diese nur geringfügige Abweichungen zum medianen Eintreten einer Krankheitsprogression aufweisen und die Informationen ausreichend in den jeweiligen Endpunktdarstellungen abgebildet sind.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 betrug die mediane Behandlungsdauer der Patienten 1,48 Monate (Min – Max [0,03 – 11,53]) (siehe Tabelle 4-38). Die Beobachtungsdauer zur gesamten Studienphase lag im Median bei 7,33 Monaten (Min – Max [0,33 – 20,21]) bzw. die Sicherheitsbeobachtung bei 2,46 Monaten (Min – Max [0,33 – 11,63]).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 ergaben sich eine vergleichbare mediane Behandlungs- (1,48 Monate (Min – Max [0,03 – 18,69])) sowie Beobachtungsdauer (Studiendauer: 7,75 Monaten (Min – Max [0,33 – 31,01]); Sicherheit: 2,46 Monaten (Min – Max [0,33 – 19,68]) in der Studie LOTIS-2.

Tabelle 4-38: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) der jeweiligen Endpunktkategorien in der Studie LOTIS-2 – weitere Untersuchungen

	<b>Loncastuximab tesirin (N = 145)</b>	
	<b>1. Datenschnitt vom 06.04.2020</b>	<b>3. Datenschnitt vom 01.03.2021</b>
<b>Behandlungsdauer</b>		
<b>Expositionsdauer (Monate)</b>		
Mittelwert (StD)	2,62 (2,67)	2,82 (3,30)
Median	1,48	1,48
Min – Max	0,03 – 11,53	0,03 – 18,69
<b>Beobachtungsdauern</b>		
<b>Studiendauer (Monate)</b>		
Mittelwert (StD)	7,63 (4,55)	10,86 (8,44)
Median	7,33	7,75
Min – Max	0,33 – 20,21	0,33 – 31,01
<b>Sicherheit (Monate)</b>		
Mittelwert (StD)	3,49 (2,65)	3,72 (3,35)
Median	2,46	2,46
Min, Max	0,33 – 11,63	0,33 – 19,68
Max: Maximum; Min: Minimum; StD: Standardabweichung Quelle: (42, 43)		

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Mehrzahl der Patienten in der Studie LOTIS-2 wurde in Europa (Großbritannien, Italien, Schweiz) rekrutiert (N = 86, 59,3 %), der größte Teil hiervon in Italien (N = 53; 61,6 %). Die ethnische Herkunft war bei 89,7 % der Patienten weiß.

Die Patienten waren im Median 66,0 Jahre alt und mehrheitlich männlich (58,6 %). Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) tritt die Erkrankung bei Männer häufiger auf als bei Frauen (3). Auch das Alter ist auf Basis der Auswertungen des Tumorregister Münchens (TRM) zu Patienten bei Diagnosestellung eines DLBCL mit 67,9 Jahre (Diagnosejahre 1998-2020) vergleichbar zu Studie LOTIS-2 (44).

Weiterhin konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Aufgrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der Zielpopulation in Deutschland hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika ist deshalb von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der LOTIS-2 Studie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LOTIS-2	nein	nein	nein	nein	ja	ja	–

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie LOTIS-2 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht-randomisierte Studien nicht erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	OS	Ansprechen <sup>a</sup>	PFS	RFS	EQ-5D VAS	FACT-Lym	Sicherheit inkl. FACT-G GP5
LOTIS-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Beim Endpunkt Ansprechen werden die Komponenten BOR, CRR, DOR, ORR und TTR betrachtet.            BOR: Bestes Gesamtansprechen; CRR: Gesamtansprechrage; DOR: Dauer des Ansprechens;            EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions Visuelle Analogskala; FACT-G GP5: FACT-G General Population 5;            FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; PFS: Progressionsfreies Überleben;            RFS: Rezidivfreies Überleben; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; TTR: Zeit bis zum Ansprechen.</p>							

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkte zur Mortalität – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Studienmedikation mit Loncastuximab tesirin und dem Tod aus jeglichem Grund.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts Lost-to-follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt, an dem zuletzt bekannt war, dass die Patienten noch lebten, zensiert. Das Datum des letzten bestätigten Überlebens wurde als eines der folgenden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum der Studienvisite,</li> <li>• Datum des telefonischen Kontakts,</li> <li>• Das letzte bestätigte Datum des Überlebens bei Studienende,</li> <li>• Enddatum der nachfolgenden systemischen (Krebs-)Therapie oder Datum des Beginns der Therapie (falls noch nicht abgeschlossen oder Enddatum fehlend),</li> <li>• Datum der lokalen oder zentralen radiologischen Untersuchung,</li> <li>• Ein anderes Datum in der klinischen Datenbank.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der Überlebensstatus wurde während der Behandlung zu jeder Visite sowie der Visite zu Behandlungsende und während der Nachbeobachtung alle 12 Wochen für maximal drei Jahre nach Behandlungsende erhoben.</p> <p><u>Auswertungen</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population ausgewertet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020, des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 sowie des finalen Datenschnitts vom 15. September 2022 dargestellt.</p>
<p>ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben. Quelle: (16)</p>	

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

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, welcher eindeutig bestimmbar und robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns ist. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Gesamtmortalität keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin		
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Finaler Datenschnitt vom 15.09.2022
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	77 (53,1)	96 (66,2)	97 (66,9)
<b>OS in Monaten</b> [95 %-KI] <sup>a</sup>			
Median	9,92 [6,74; 11,47]	9,53 [6,93; 11,47]	9,53 [6,74; 11,47]
<b>OS zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>			
Monat 3	81,2 [73,7; 86,7]	81,2 [73,7; 86,7]	81,1 [73,6; 86,6]
Monat 6	65,0 [56,4; 72,3]	65,3 [56,8; 72,5]	65,2 [56,7; 72,4]
Monat 12	35,8 [25,9; 45,7]	39,0 [30,8; 47,1]	39,0 [30,8; 47,1]
Monat 18	n. e.	33,4 [25,5; 41,4]	33,5 [25,6; 41,5]
Monat 24	n. e.	27,4 [19,5; 35,9]	29,5 [22,0; 37,4]
Monat 30	–	–	29,5 [22,0; 37,4]
Monat 36	–	–	28,6 [21,2; 36,5]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.			
b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.			
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: Nicht erreicht.			
Quelle: (16, 42, 43, 45)			

In der Studie LOTIS-2 trat zwischen der ersten Dosis von Loncastuximab tesirin und dem 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 mit insgesamt 77 Todesfällen (53,1 %) bei etwa der Hälfte der Patienten ein Ereignis ein. Die Überlebensdauer der Patienten betrug im Median 9,92 Monate (95 %-KI [6,74; 11,47]). Zu Monat 12 lag die Wahrscheinlichkeit zu leben gemäß Kaplan-Meier (KM)-Schätzer bei 35,8 % (95 %-KI [25,9; 45,7]); siehe Abbildung 3).

Fast ein Jahr später waren zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 insgesamt 96 der 145 Patienten (66,2 %) verstorben. Hierbei belief sich die mediane Überlebensdauer auf 9,53 Monate (95 %-KI [6,93; 11,47]) und war vergleichbar zum 1. Datenschnitt. Zu Monat 12 und Monat 24 lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 39,0 % (95 %-KI [30,8; 47,1]) bzw. bei 27,4 % (95 %-KI [19,5; 35,9]); siehe Abbildung 4).

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 15.09.2022 verstarben mit 66,9 % der Patienten in etwa vergleichbar viele Studienteilnehmer wie zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021. Das mediane Gesamtüberleben betrug daher weiterhin 9,53 Monate (95 %-KI [6,74; 11,47]). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren lag bei 28,6 % (95 %-KI [21,2; 36,5]) (siehe Tabelle 4-43 und Abbildung 5).

Auch die Patienten mit HGBL profitieren von einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Während zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht werden konnte, wiesen die Patienten zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 mit medianen 8,08 Monaten (95 %-KI [1,84; n. e.]) eine markante Verlängerung der Überlebensdauer auf (41). Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einem HGBL wurde zum finalen Datenschnitt noch nicht erreicht<sup>17</sup>.

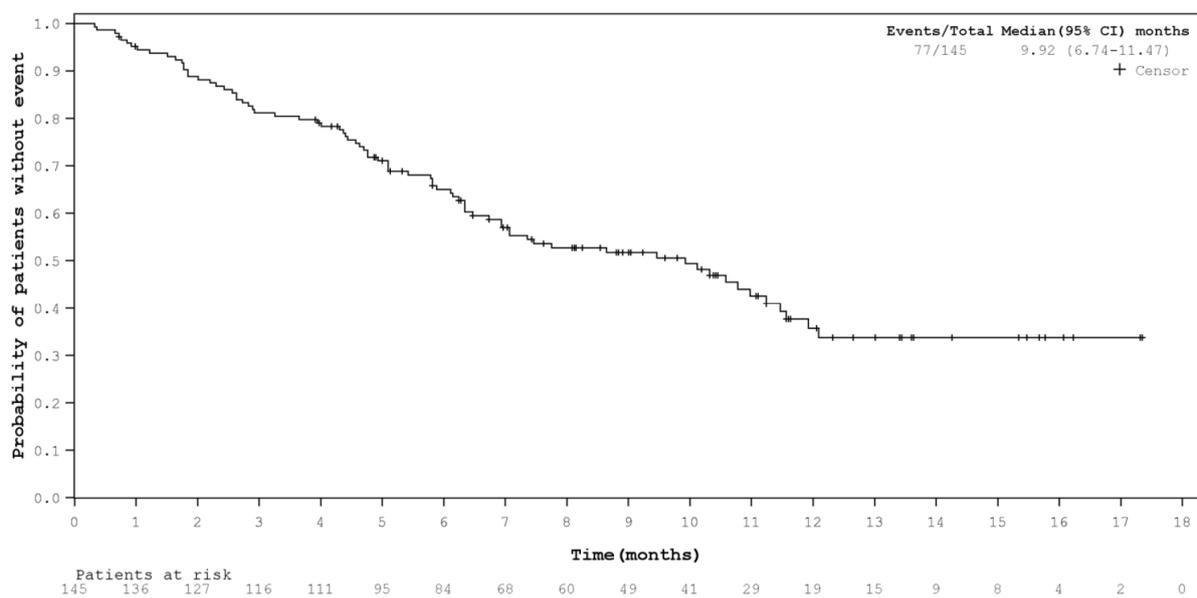


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

<sup>17</sup> Ein Patient aus der Gruppe der HGBL-Patienten wurde zum finalen Datenschnitt vom 15.09.2022 anderweitig klassifiziert und der Gruppe des DLBCL, NOS zugeordnet. Auf Basis der Reduktion der Patientenpopulation mit HGBL von 11 Patienten auf 10 Patienten wurde im finalen Datenschnitt der Median zum Gesamtüberleben nicht erreicht. Die geänderte Klassifizierung des HGBL-Patienten hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie.

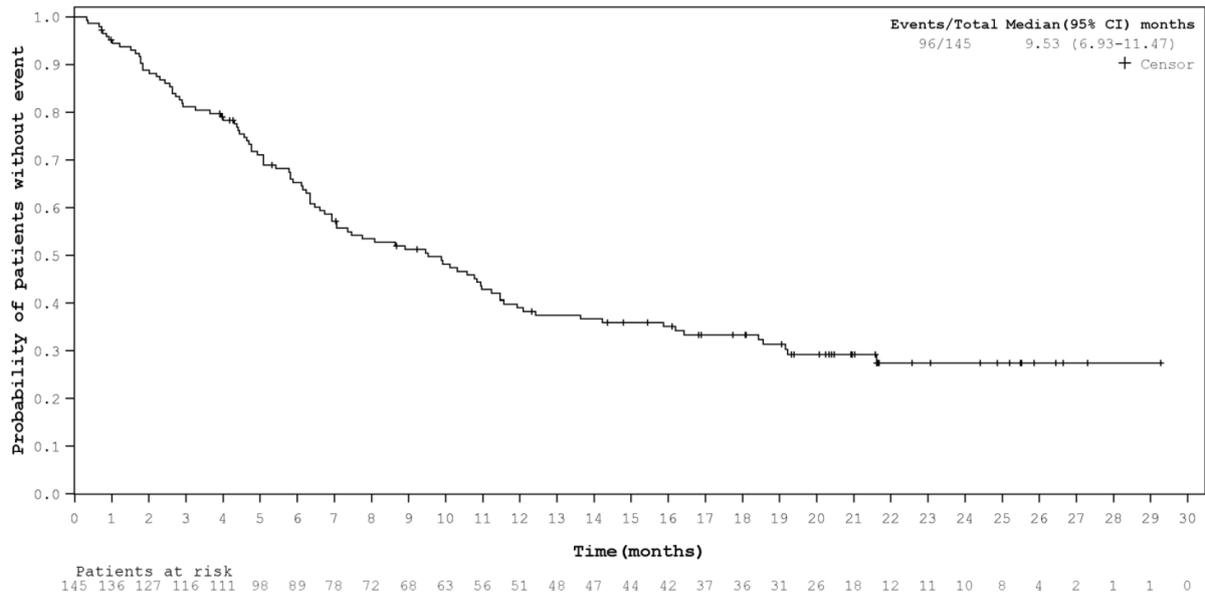


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

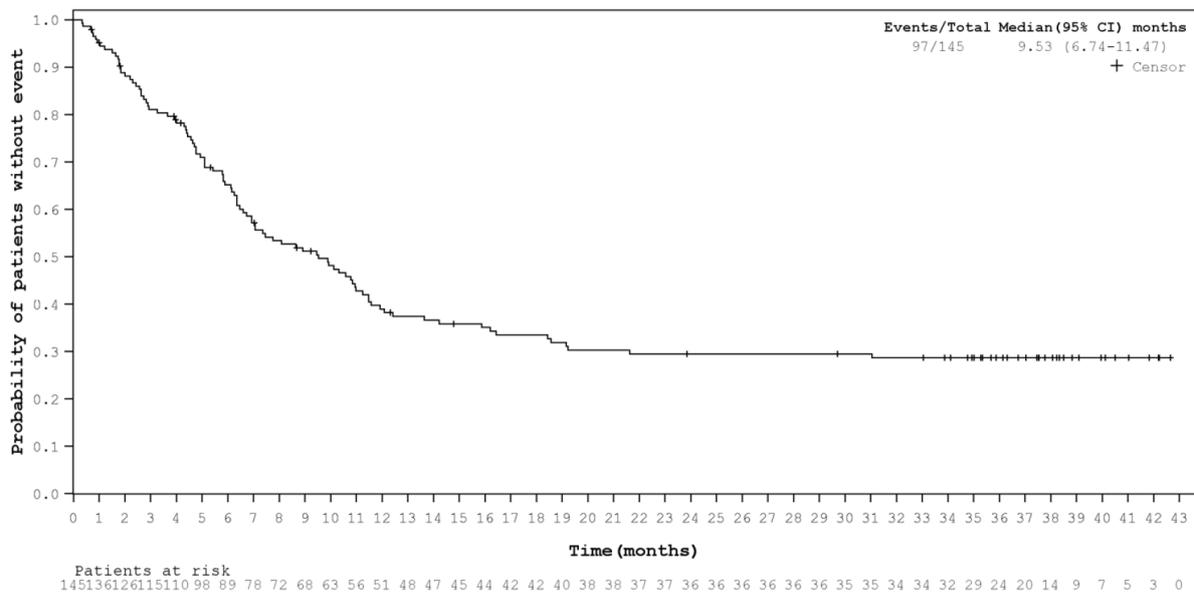


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (Finaler Datenschnitt vom 15.09.2022) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (45)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.2 Endpunkte zur Morbidität – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.2.1 Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p><u>Gesamtansprechrage</u></p> <p>Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten, die entweder eine CR oder PR als BOR erreichten. Das Ansprechen wurde zentral anhand der Lugano-Klassifikation vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder eines Eingriffs beurteilt.</p> <p>Für das ORR wurde nur eine CR oder PR als Ansprechen gewertet, ein Ansprechen in Form einer SD, NE, PD, sowie bei fehlenden Informationen bezüglich des Ansprechens wurde als nicht-Ansprechen gewertet. Die Reihenfolge der Gesamtansprechkategorie ist: CR, PR, SD, NE, PD (einschließlich Rezidiv/Rückfall).</p> <p>Die Kategorie des ORR wurde anhand der Bewertung des Ansprechens, die bei oder vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie/eines nachfolgenden Eingriffs durchgeführt wurde, bestimmt. Bei Patienten ohne dokumentierte nachfolgende Krebstherapie und/oder fehlendem Startdatum der Krebstherapie, wurde davon ausgegangen, dass sie keine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben. Eine BOR in Form einer SD konnte erst dann beurteilt werden, wenn der Patient mindestens 35 Tage nach der ersten Dosis von Lncastuximab tesirin noch in der Studie war. Jede Tumorbeurteilung, die vor diesem Zeitraum auf eine SD hinweist, wurde als nicht beurteilbar für die BOR betrachtet, sofern keine weitere Beurteilung nach diesem Zeitraum vorlag.</p> <p><u>Vollständige Ansprechrage</u></p> <p>Die CRR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR als BOR auf der Grundlage einer zentralen und unabhängigen radiologischen Beurteilung anhand der Lugano-Klassifikation.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die TTR wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Studienmedikation mit Lncastuximab tesirin und dem Erreichen einer CR oder PR.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen einem dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) und dem Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer PD (auf der Grundlage einer radiologischen oder klinischen Progression bei Ende der Behandlung oder Studie) oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die DOR wurde nur für die Patienten mit Ansprechen einer CR oder PR ausgewertet.</p> <p><u>Zensierung (DOR)</u></p> <p>Patienten, bei denen das Ereignis nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie/Eingriff auftrat oder die zum Zeitpunkt des Datenschnitts progressionsfrei und am Leben waren oder deren Status unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Tumorbeurteilung bei oder vor Initiierung der nachfolgenden Krebstherapie/Eingriff oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Wurde eine nachfolgende Krebstherapie angewendet und eine Krankheitsprogression (basierend auf einer radiologischen oder klinischen Progression bei Ende der Behandlung bzw. Studie) innerhalb von sechs Tagen beobachtet, wurden diese als dieselben Visite (innerhalb der Protokollspezifizierung von ± sechs Tagen) gewertet und der Patient wurde gezählt, als hätte er ein Ereignis (Verlust des Ansprechens).</p> <p>Patienten, bei denen keine Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p>

Erhebungszeitpunkte:

Das Ansprechen wurde bei Screening mittels PET-CT innerhalb von vier Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 durchgeführt und sollte mit der gleichen Bewertungsmethode über die Studie angewendet werden. Danach wurde das Ansprechen in Woche 6 und 12 innerhalb von 5 Tagen vor Zyklus 3 bzw. 5, Tag 1 beurteilt. Alle anderen bildgebenden Untersuchungen zur Krankheitsbeurteilung sollten im Abstand von neun Wochen  $\pm$  zwei Wochen nach dem geplanten Zeitpunkt bis zum Behandlungsende durchgeführt werden. Krankheitsbeurteilungen sollten zu den angegebenen Zeitpunkten durchgeführt werden, auch wenn sich die Verabreichung der Studienmedikation verzögerte. Falls ein Scan innerhalb von acht Wochen vor der Visite zu Behandlungsende durchgeführt wurde, musste diese bei Behandlungsende nicht wiederholt werden.

Patienten, die Loncastuximab tesirin aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abgesetzt haben, sollten alle zwölf Wochen bis ein Jahr nach Behandlungsende hinsichtlich ihrer Krankheit beurteilt werden, nachfolgend alle sechs Monate bis zum Fortschreiten der Erkrankung für bis zu drei Jahre nach Behandlungsende.

Auswertungen

Die Endpunkte ORR, BOR und DCR wurden anhand ihrer Häufigkeiten auf Basis der ITT-Population charakterisiert.

Die Endpunkte TTR (ausschließlich deskriptive Darstellung im Text) und DOR wurden anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population ausgewertet.

Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Studienbericht dargestellt:

- Bestimmung der ORR auf Basis des unabhängigen Reviews anhand der PP-Population.
- Bestimmung der ORR auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.
- Bestimmung der DOR auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.
- Beurteilung der DOR anhand der Krankheitsprogression basierend auf einer klinischen Progression zum Behandlungs- bzw. Studienende, unabhängig der radiologischen Befunde.
- Beurteilung des Einflusses der SZT auf die DOR, indem bei Patienten, die sich einer SZT unterzogen haben, die SZT nicht zur Zensurierung führt.

BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CRR: Gesamtansprechrates; CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ITT: Intention-to-Treat; NE: Nicht beurteilbar; ORR: Gesamtansprechrates; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; PD: Krankheitsprogression; PP: Per-Protokoll; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; TTR: Zeit bis zum Ansprechen.

Quelle: (16)

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

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung des Ansprechens erfolgte anhand der Lugano-Klassifikation auf Basis klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt Ansprechen keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Ansprechen gemäß unabhängigem Review</b>		
<b>ORR</b>		
Anzahl der Patienten in der Auswertung	145	145
Anzahl der Patienten mit Ereignis – n (%)	70 (48,3)	70 (48,3)
95 %-KI <sup>a</sup>	[39,9; 56,7]	[39,9; 56,7]
<b>BOR</b>		
CR	35 (24,1)	36 (24,8)
PR	35 (24,1)	34 (23,4)
SD	22 (15,2)	22 (15,2)
NE	23 (15,9)	23 (15,9)
PD	30 (20,7)	30 (20,7)
<b>CRR</b>		
Anzahl der Patienten in der Auswertung	145	145
Anzahl der Patienten mit Ereignis – n (%)	35 (24,1)	36 (24,8)
95 %-KI <sup>a</sup>	[17,4; 31,9]	[18,0; 32,7]
<b>Ansprechen gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse</b>		
<b>ORR</b>		
Anzahl der Patienten in der Auswertung	145	145
Anzahl der Patienten mit Ereignis – n (%)	72 (49,7)	72 (49,7)
95 %-KI <sup>a</sup>	[41,3; 58,1]	[41,3; 58,1]
<b>BOR</b>		
CR	36 (24,8)	37 (25,5)
PR	36 (24,8)	35 (24,1)
SD	20 (13,8)	20 (13,8)
NE	4 (2,8)	4 (2,8)
PD	49 (33,8)	49 (33,8)
<b>CRR</b>		
Anzahl der Patienten in der Auswertung	145	145
Anzahl der Patienten mit Ereignis – n (%)	36 (24,8)	37 (25,5)
95 %-KI <sup>a</sup>	[18,0; 32,7]	[18,6-33,4]

a: Das 95 %-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode ermittelt.

BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CRR: Gesamtansprechrates;

KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht beurteilbar; ORR: Gesamtansprechrates; PD: Krankheitsprogression;

PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.

Quelle: (16, 42, 43)

Zum Zeitpunkt des 1. und 3. Datenschnitts hatten in der Studie LOTIS-2 jeweils 48,3 % und damit fast die Hälfte der Patienten (70/145; 95 %-KI [39,9; 56,7]) ein Gesamtansprechen, beurteilt gemäß unabhängigem Review. Auch für die BOR und die CRR zeigten die Patienten zu den beiden Datenschnitten sehr ähnliche Ergebnisse. Eine CR und PR erreichten zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 jeweils 35 Patienten (24,1 %). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 erreichte ein Studienteilnehmer eine CR (36/145; 24,8 %) und folglich ein Studienteilnehmer weniger eine PR (34/145; 23,4 %). Während die Erkrankung zu beiden Datenschnitten bei 15,2 % der Patienten (22/145) stabil blieb, erfuhren jeweils 20,7 % der Patienten (23/145) eine Krankheitsprogression.

Anhand der Sensitivitätsanalyse, welche auf der Einschätzung des Ansprechens gemäß Prüfarzt basierte, konnten die Ergebnisse zu den Ansprechrates der Hauptanalyse bestätigt werden. Im Vergleich zur Beurteilung anhand des unabhängigen Reviews wiesen zwei Patienten mehr ein Gesamtansprechen auf (72/145; 49,7 %), welches einer CR und PR als bestes Gesamtansprechen zugeordnet wurde. Kleinere Unterschiede ergaben sich in der Beurteilung des besten Gesamtansprechens, in welcher bei der Beurteilung durch den Prüfarzt nur wenige nicht beurteilbare Tumoransprechen vorlagen (4/145; 2,8 %) und sich damit der Anteil einer Krankheitsprogression als höher erwies (49/145; 33,8 %; siehe Tabelle 4-46).

Mit 45,5 % (5/11) konnte insbesondere bei den Patienten mit HGBL ein hoher Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 erzielt werden (41).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>DOR gemäß unabhängigem Review</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	70	70
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	18 (25,7)	23 (32,9)
<b>DOR in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	10,25 [6,87; n. e.]	13,37 [6,87; n. e.]
<b>DOR zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	83,6 [70,7; 91,2]	82,5 [69,7; 90,2]
Monat 6	68,1 [50,6; 80,5]	67,3 [51,6; 78,9]
Monat 12	38,3 [12,0; 64,7]	54,8 [37,9; 68,8]
Monat 18	n. e.	48,1 [31,2; 63,1]
Monat 24	n. e.	40,1 [20,8; 58,7]
<b>DOR gemäß Prüferarzt – Sensitivitätsanalyse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	72	72
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	35 (48,6)	38 (52,8)
<b>DOR in Monaten<sup>a</sup> [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	5,62 [3,84; 10,25]	6,47 [4,57; 13,37]
<b>DOR inkl. klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	70	70
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	19 (27,1)	24 (34,3)
<b>DOR in Monaten<sup>a</sup> [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	10,25 [5,98; n. e.]	13,37 [5,98; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.		
b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.		
DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: Nicht erreicht.		
Quelle: (16, 42, 43)		

Von den 70 Patienten, welche ein CR oder PR gemäß unabhängigem Review erfahren haben, hatten 25,7 % (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) bzw. 32,9 % (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) der Patienten eine Krankheitsprogression oder waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben (siehe Tabelle 4-47). Die mediane DOR betrug 10,25 Monate (95 %-KI [6,87; n. e.]; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020; siehe Abbildung 6) bzw. 13,37 Monate (95 %-KI [6,87; n. e.]; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021). Die Wahrscheinlichkeit eines andauernden Ansprechens lag

beim 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 zu Monat 12 bei 54,8 % (95 %-KI [37,9; 68,8]) und zu Monat 24 bei 40,1 % (95 %-KI [20,8; 58,7]); siehe Abbildung 9).

Hinsichtlich der Auswertung der DOR gemäß Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse) wiesen beim 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 insgesamt 48,6 % und beim 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 insgesamt 52,8 % der Patienten ein Ereignis einer Krankheitsprogression oder Tod auf. Die mediane DOR betrug 5,62 Monate (95 %-KI [3,84; 10,25]; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020; siehe Abbildung 7) bzw. 6,47 Monate (95 %-KI [4,57; 13,37]; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021; siehe Abbildung 10).

Die Sensitivitätsanalyse der DOR auf Basis der Beurteilung anhand von klinischen Parametern einer Krankheitsprogression zeigte vergleichbare Ergebnisse zum unabhängigen Review im Rahmen der Hauptanalyse. Bei einer Ereignisrate von 27,1 % (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) bzw. 34,4 % (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) betrug die mediane DOR 10,25 Monate (95 %-KI [5,98; n. e.]; siehe Abbildung 8) bzw. 13,37 Monate (95 %-KI [5,98; n. e.]; siehe Abbildung 11).

Die DOR wurde zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 bei den HGBL-Patienten noch nicht erreicht. Insgesamt trat bei einem Patienten (1/5; 20,0 %) ein Ereignis ein (41).

Neben einem andauernden Ansprechen unter Loncastuximab tesirin trat ein Ansprechen bei den Patienten mit einer CR oder PR insbesondere sehr schnell ein. Die mediane TTR betrug 41,0 Tage bzw. 1,3 Monate (95 %-KI [35; 247]), wodurch der überwiegende Anteil an Therapieansprechern bereits nach Administration von lediglich zwei Dosen Loncastuximab tesirin (erster Zeitpunkt der Tumorbeurteilung) ein Ansprechen erreicht hat. Für die Behandlungsentscheidung noch viel wichtiger ist jedoch die Zeit bis zum vollständigen Ansprechen, welche unter Loncastuximab tesirin bereits im Median nach 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten (95 %-KI [36; 426]) erreicht war (41).

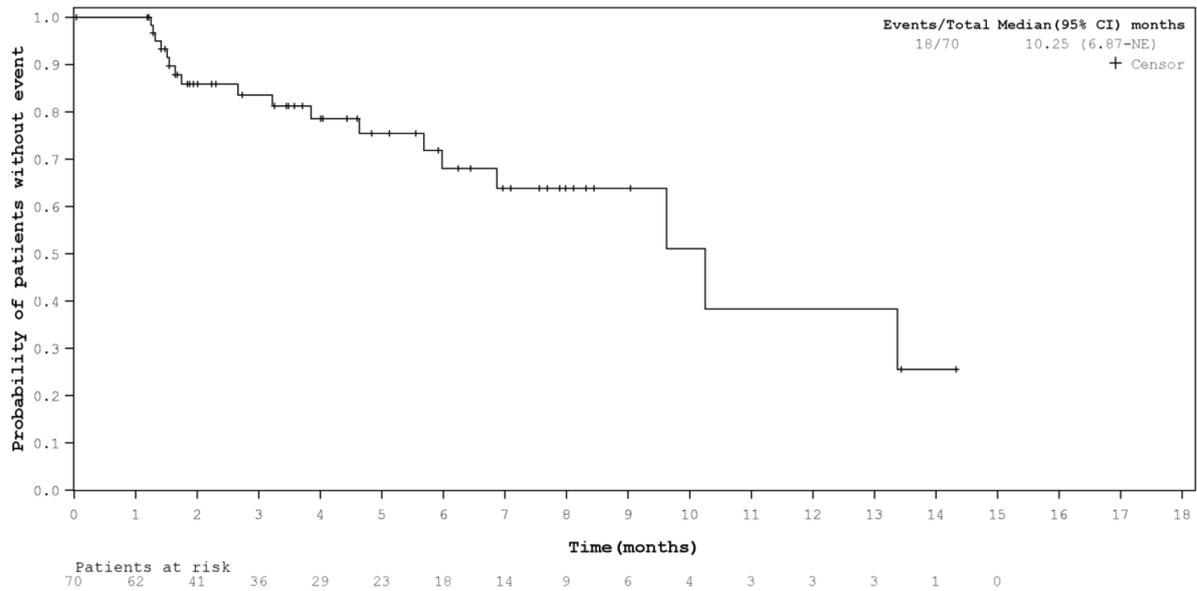


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

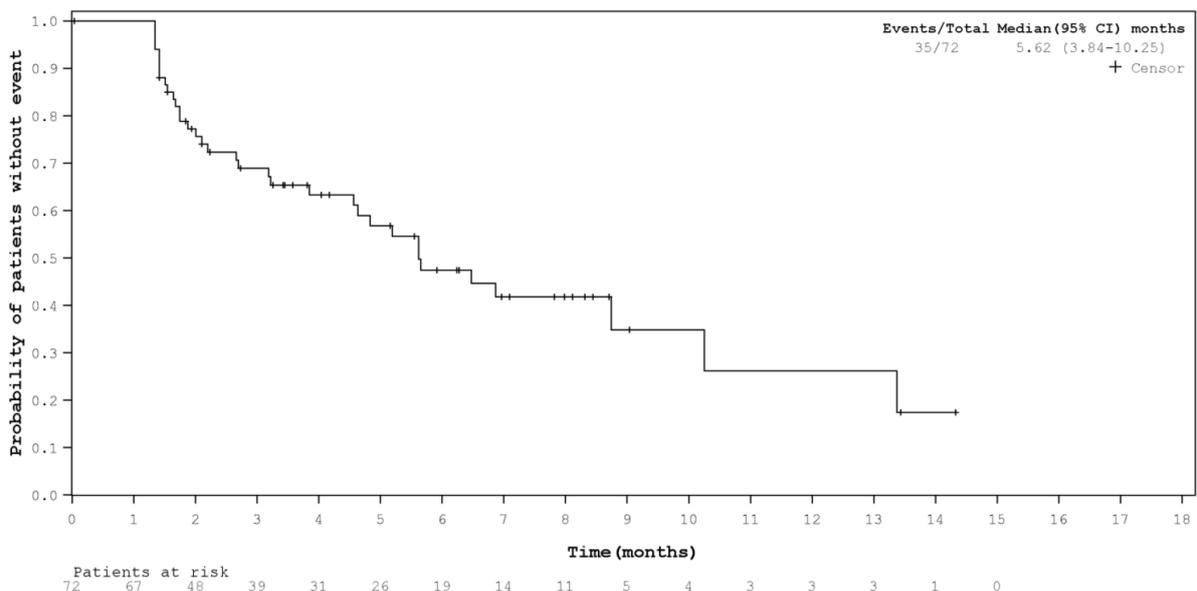


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

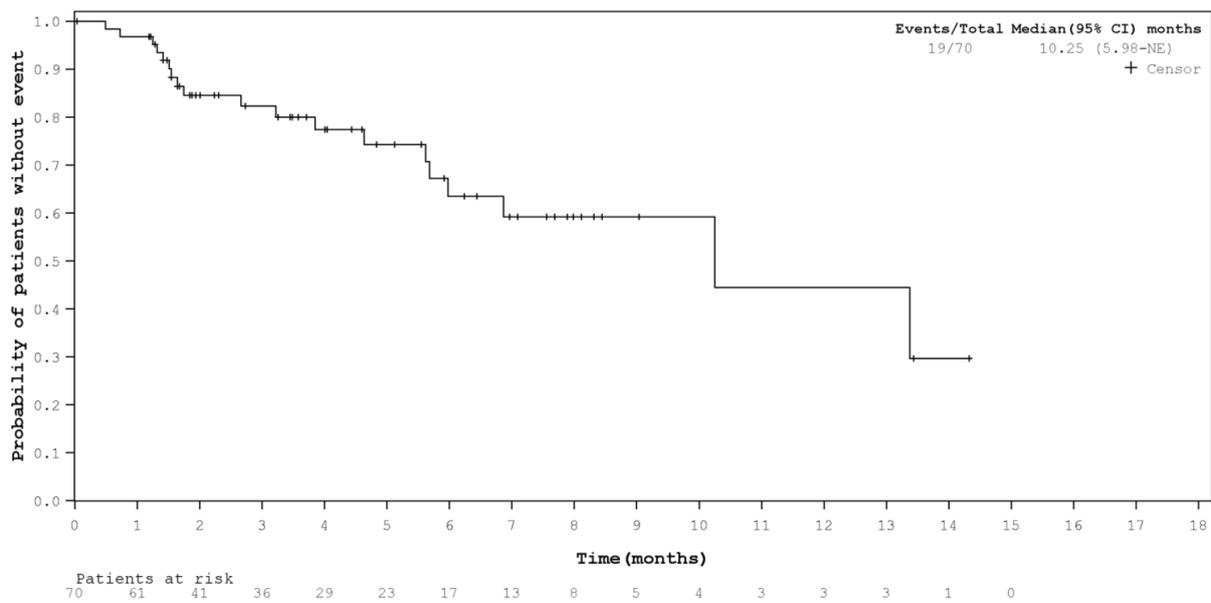


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

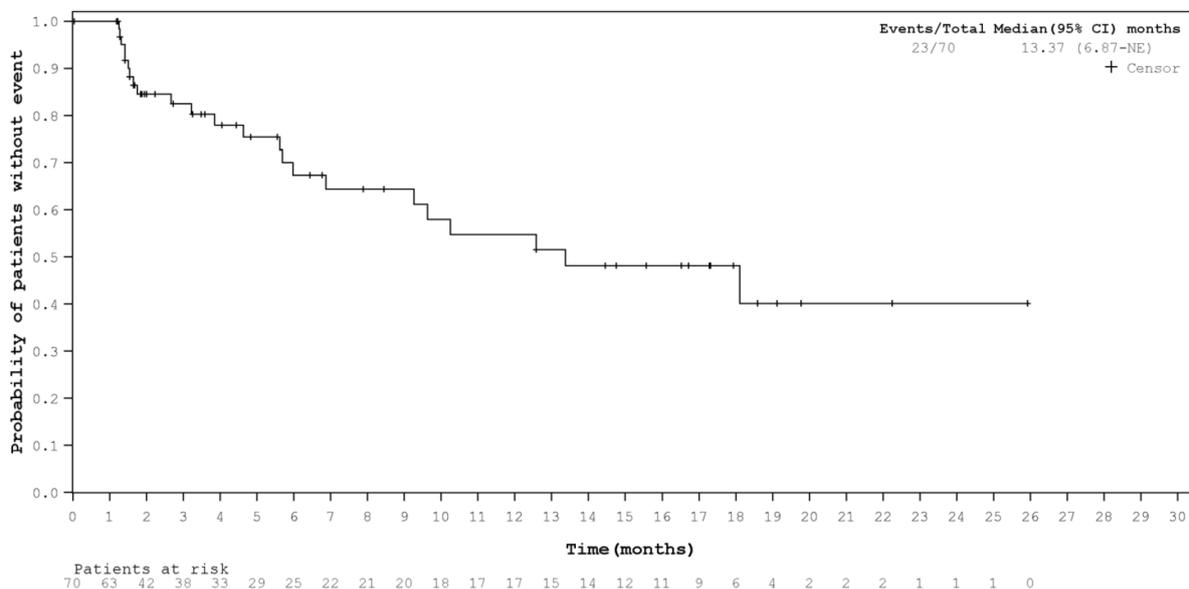


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

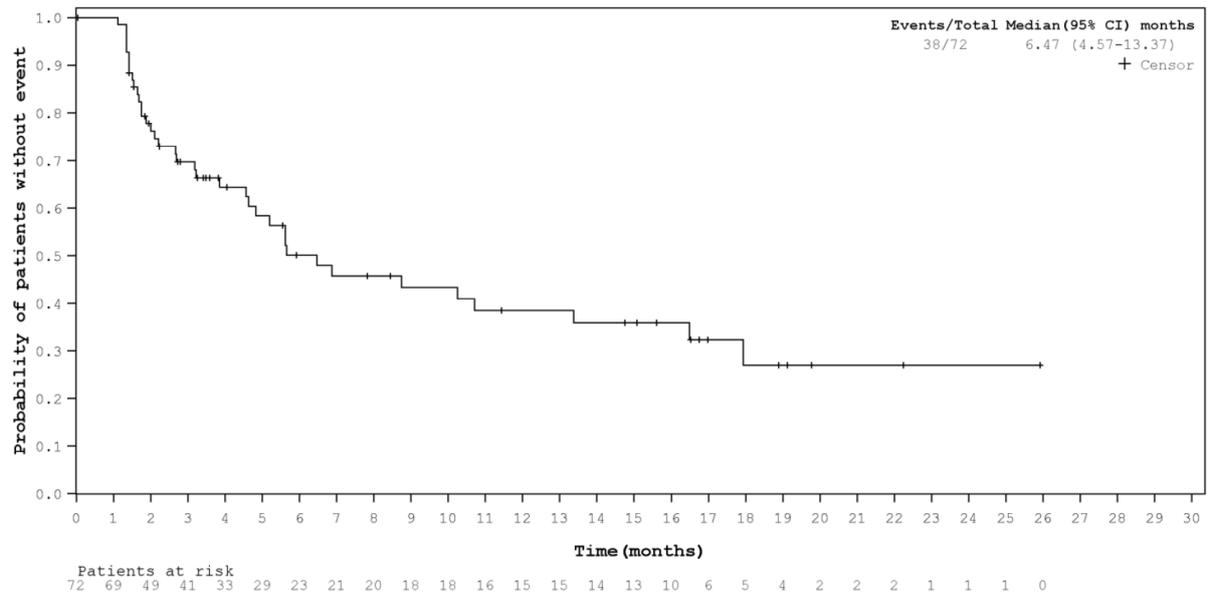


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.20210) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

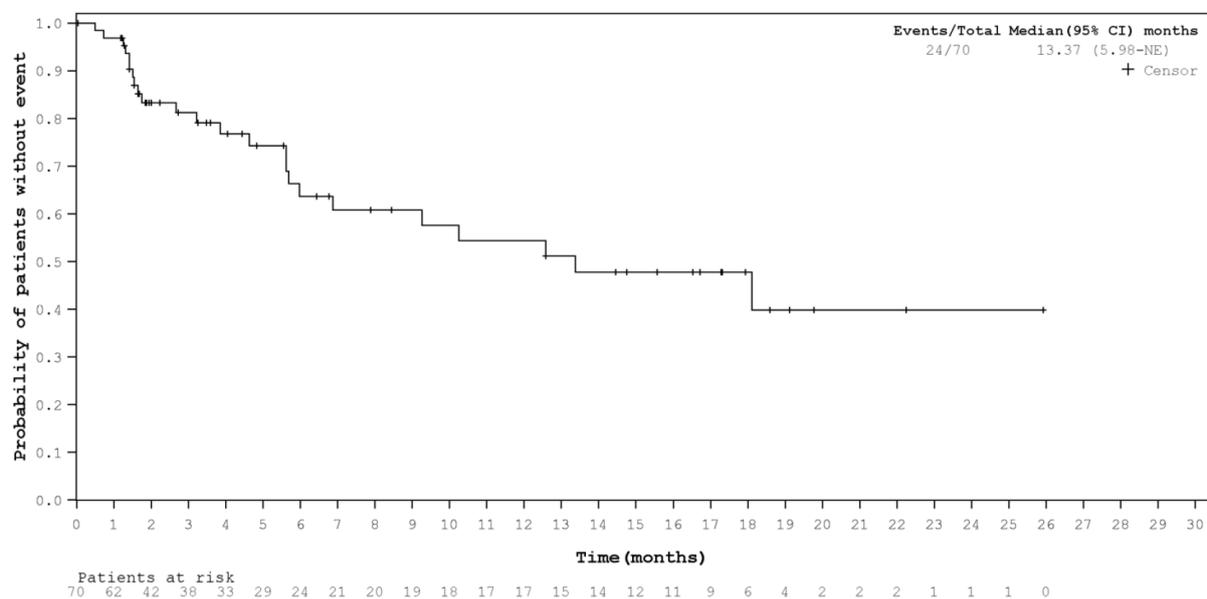


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer des Ansprechens (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis von Lincastuximab tesirin und dem Datum der ersten PD auf der Grundlage einer unabhängigen radiologischen und klinischen Beurteilung bei Behandlungs- oder Studienende oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Das früheste Datum der PD wurde auf der Grundlage der zentralen Beurteilung bestimmt.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, bei denen das Ereignis nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie/Eingriff auftrat oder die zum Zeitpunkt des Datenschnitts progressionsfrei und am Leben waren oder deren Status unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Tumorbeurteilung bei oder vor Initiierung der nachfolgenden Krebstherapie/des Eingriffs oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Wurde eine nachfolgende Krebstherapie initiiert und eine Krankheitsprogression (basierend auf einer radiologischen oder klinischen Progression bei Ende der Behandlung bzw. Studie) innerhalb von sechs Tagen beobachtet, wurde diese als dieselbe Visite (innerhalb der Protokollspezifizierung von <math>\pm</math> sechs Tagen) gewertet und der Patient wurde gezählt, als hätte er ein Ereignis.</p> <p>Patienten, bei denen keine Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung der PFS-Komponente einer Krankheitsprogression erfolgte analog der Erhebung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1). Die Erhebung der PFS-Komponente Tod erfolgte analog dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt PFS wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population ausgewertet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Studienbericht dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des PFS auf Basis des unabhängigen Reviews anhand der PP-Population.</li> <li>• Bestimmung des PFS auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.</li> <li>• Beurteilung des PFS anhand der Krankheitsprogression basierend auf einer klinischen Progression zum Behandlungs- bzw. Studienende, unabhängig der radiologischen Befunde.</li> <li>• Beurteilung des Einflusses der SZT auf das PFS, indem bei Patienten, die sich einer SZT unterzogen haben, die SZT nicht zur Zensierung führt.</li> </ul>
<p>ITT: Intention-to-Treat; PD: Krankheitsprogression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PP: Per-Protokoll; SZT: Stammzelltransplantation.</p> <p>Quelle: (16)</p>	

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

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte mit der Lugano-Klassifikation anhand klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt progressionsfreies Überleben keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>PFS gemäß unabhängigem Review</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	67 (46,2)	73 (50,3)
<b>PFS in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	4,93 [2,89; 8,31]	4,93 [2,89; 8,31]
<b>PFS zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	56,1 [46,6; 64,6]	55,7 [46,3; 64,1]
Monat 6	48,4 [38,4; 57,7]	48,5 [38,7; 57,6]
Monat 12	25,6 [11,4; 42,5]	33,5 [23,3; 44,0]
Monat 18	n. e.	27,6 [17,6; 38,5]
Monat 24	n. e.	24,5 [14,5; 36,0]
<b>PFS gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	102 (70,3)	105 (72,4)
<b>PFS in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	2,89 [2,63; 4,40]	2,89 [2,63; 3,91]
<b>PFS inkl. klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	71 (49,0)	78 (53,8)
<b>PFS in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	4,40 [2,76; 8,08]	4,40 [2,73; 7,23]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.		
b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben.		
Quelle: (16, 42, 43)		

Etwa die Hälfte der Patienten hatte in der Studie LOTIS-2 zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 (46,2 %; 67/145) bzw. 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 (50,3 %; 73/145) ein PFS-Ereignis gemäß unabhängigem Review. In beiden Datenschnitten betrug das mediane PFS 4,93 Monate (95 %-KI [2,89; 8,31]; siehe Tabelle 4-50 sowie Abbildung 12 und Abbildung 15).

Die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens lag zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 zu Monat 12 bei 33,5 % (95 %-KI [23,3; 44,0]) und zu Monat 24 bei 24,5 % (95 %-KI [14,5; 36,0]).

Die Sensitivitätsanalyse, bei welcher das PFS gemäß Prüfarzt beurteilt wurde, lieferte mit 70,3 % (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) und 72,4 % (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) einen etwas höheren Anteil an Patienten mit einem PFS-Ereignis. Das mediane PFS betrug zum Zeitpunkt beider Datenschnitte 2,89 Monate mit einem 95 %-KI von [2,63; 4,40] (1. Datenschnitt vom 06.04.2020; siehe Abbildung 13) bzw. [2,63; 3,91] (3. Datenschnitt vom 01.03.2021; siehe Abbildung 16).

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse mit Imputation einer klinischen Progression als Ereignis wiesen wiederum etwa die Hälfte der Patienten ein PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der beiden Datenschnitte auf und bestätigte somit das Ergebnis der Hauptanalyse (49,0 % der Patienten mit einem medianen PFS von 4,40 Monaten (95 %-KI [2,76; 8,08]) [1. Datenschnitt vom 06.04.2020; siehe Abbildung 14] bzw. 53,8 % der Patienten mit einem medianen PFS von 4,40 Monaten (95 %-KI [2,73; 7,23]) [3. Datenschnitt vom 01.03.2021; siehe Abbildung 17]).

Hinsichtlich der HGBL-Patienten wiesen sechs der elf Patienten (54,5 %) eine Krankheitsprogression oder das Ereignis eines Todes auf. Die mediane Zeit bis zum PFS betrug 9,13 Monate (95 %-KI [1,31; n. e.]) (41).

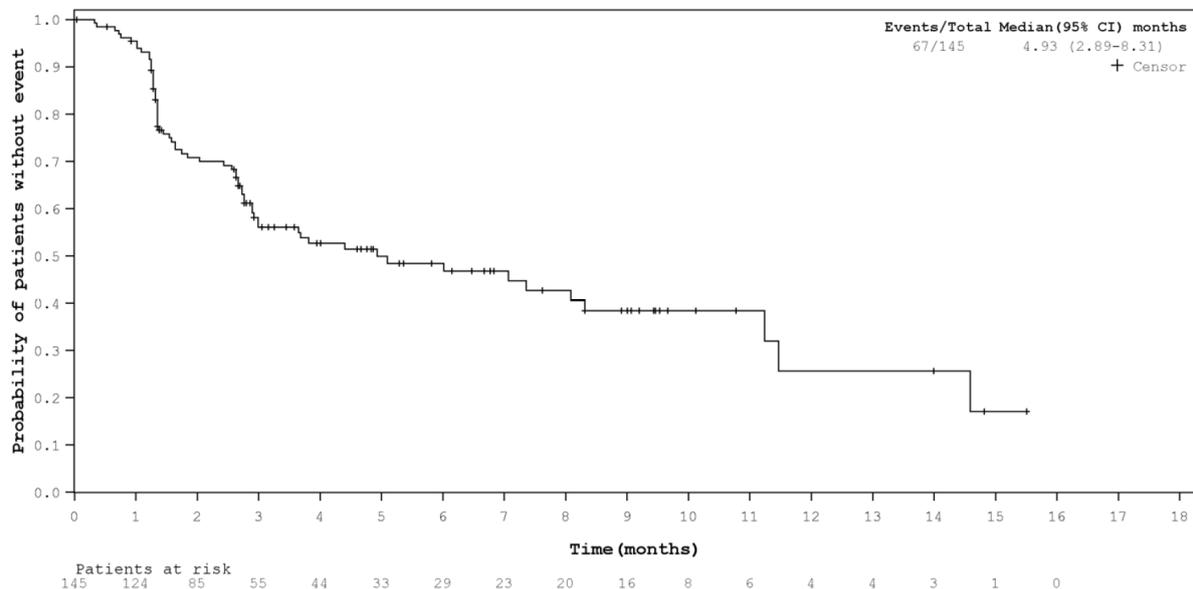


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

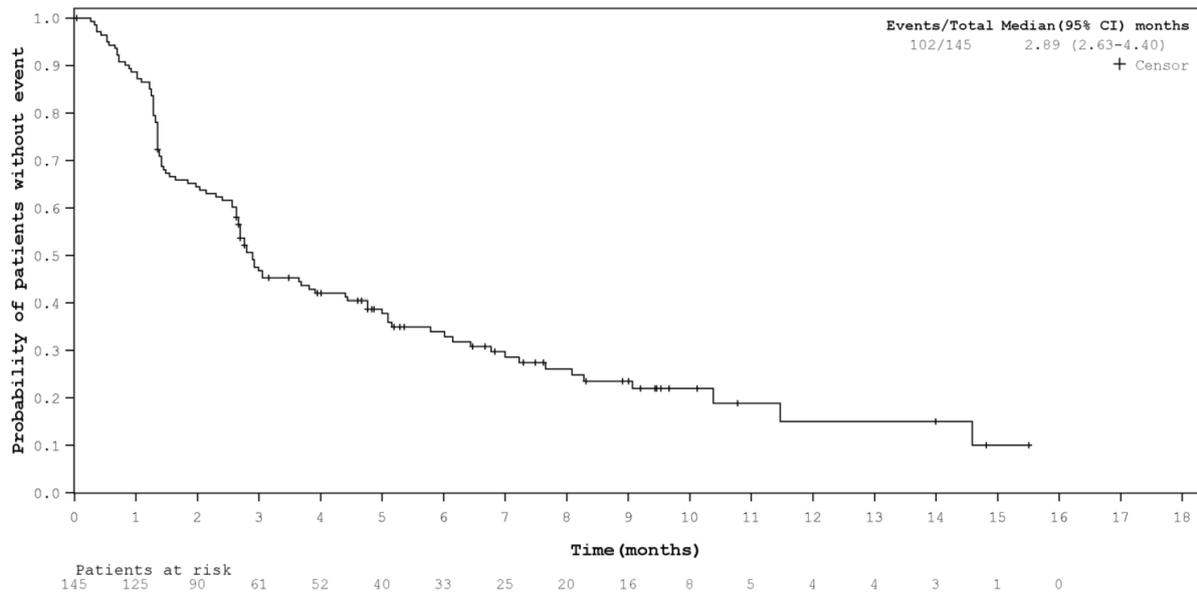


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

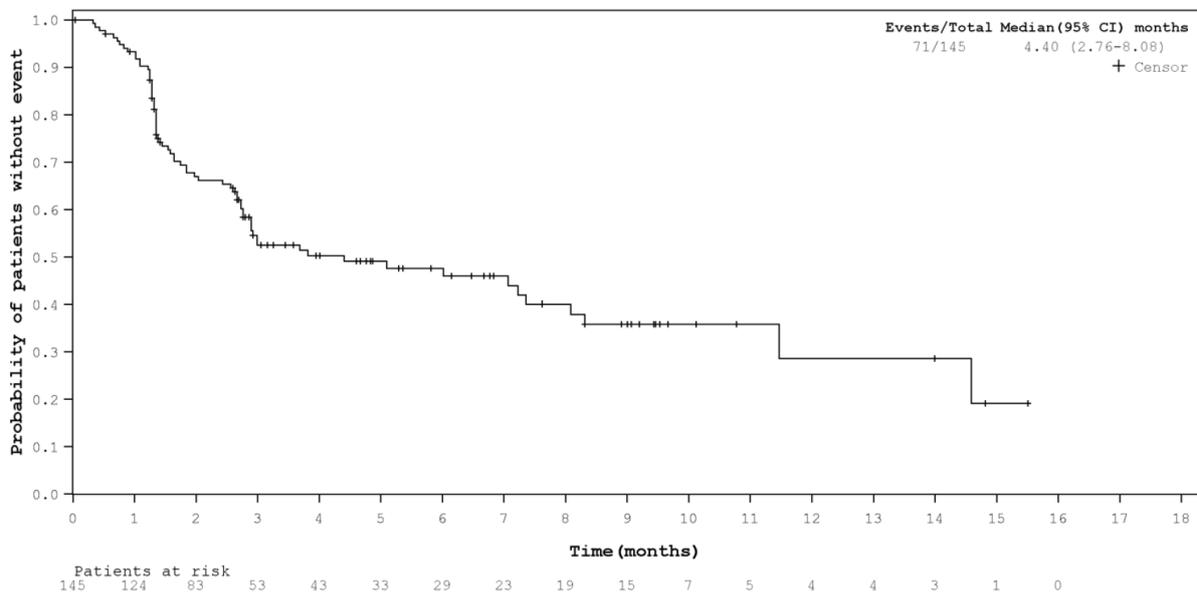


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

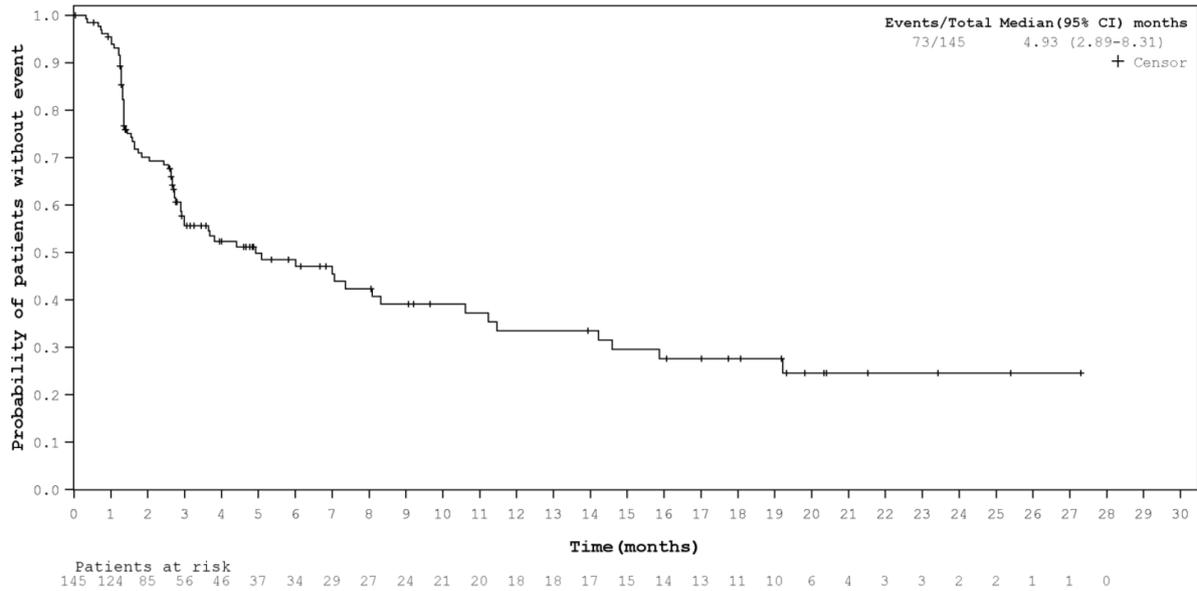


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

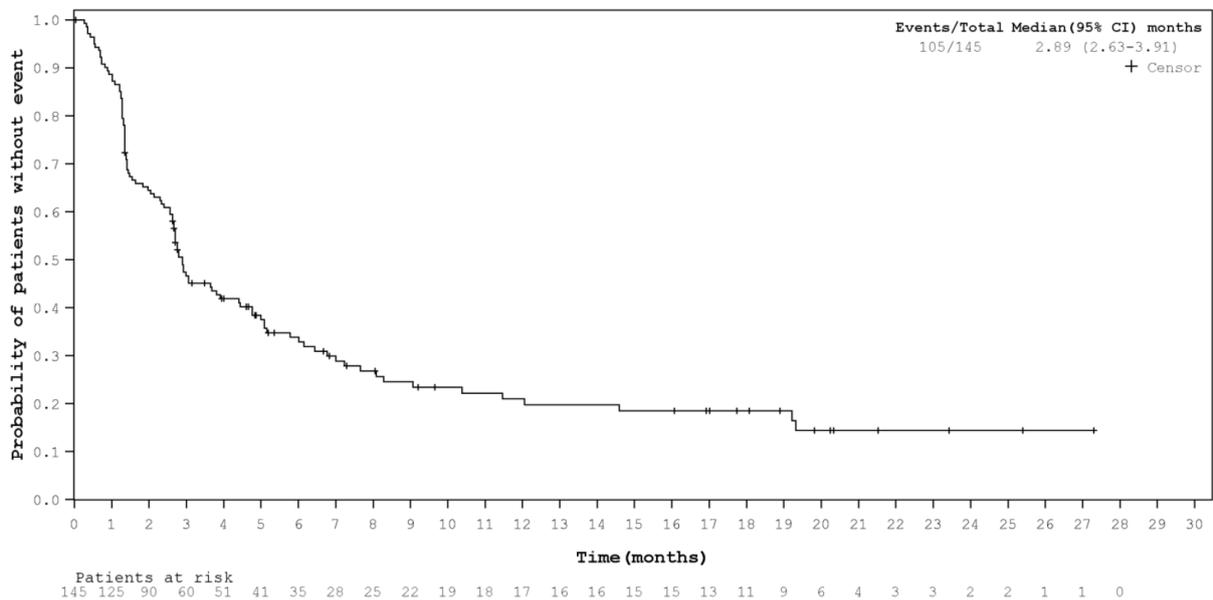


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

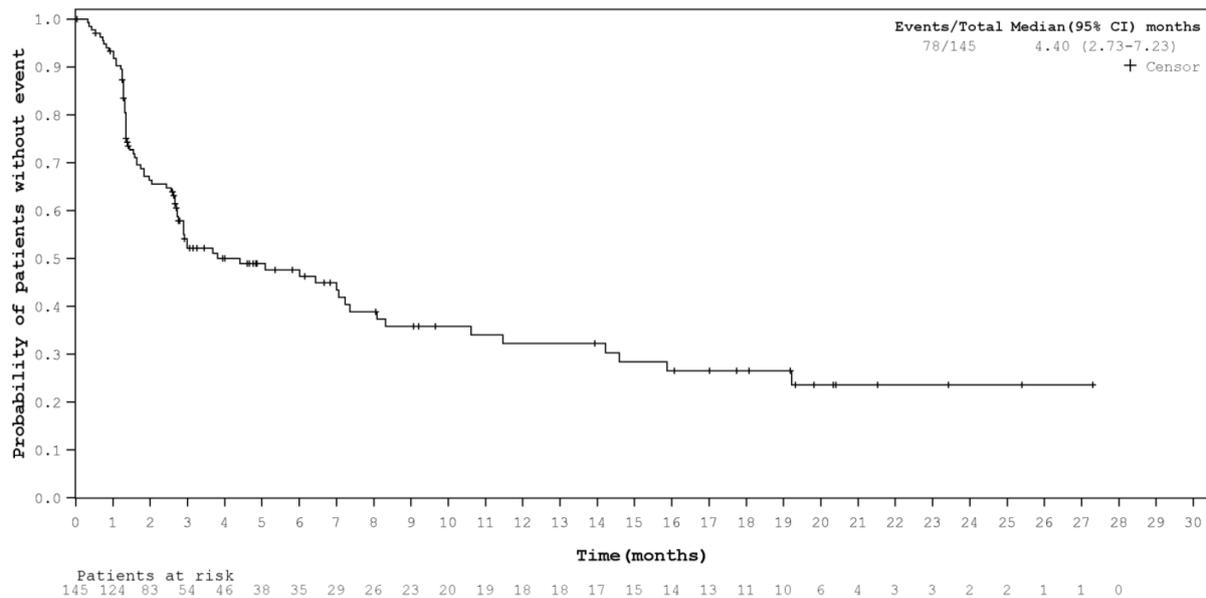


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve zum Progressionsfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.2.3 Rezidivfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Rezidivfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Das RFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum des Erreichens der CR bis zum Zeitpunkt des bestätigten Auftretens eines Rezidivs auf der Grundlage einer unabhängigen radiologischen Beurteilung oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Das RFS wurde nur für Patienten mit einer CR ausgewertet.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, bei denen das Ereignis nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie/Eingriff auftrat oder die zum Zeitpunkt des Datenschnitts progressionsfrei und am Leben waren oder deren Status unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Tumorbeurteilung bei oder vor Initiierung der nachfolgenden Krebstherapie/Eingriff oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Wurde eine nachfolgende Krebstherapie angewendet und eine Krankheitsprogression (basierend auf einer radiologischen oder klinischen Progression bei Ende der Behandlung bzw. Studie) innerhalb von sechs Tagen beobachtet, wurde diese als dieselbe Visite (innerhalb der Protokollspezifizierung von <math>\pm</math> sechs Tagen) gewertet und der Patient wurde gezählt, als hätte er ein Ereignis (Verlust des Ansprechens).</p> <p>Patienten, bei denen keine Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung der RFS-Komponente einer Krankheitsprogression erfolgte analog der Erhebung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Die Erhebung der RFS-Komponente Tod erfolgte analog dem Abschnitt 4.3.2.3.1.1.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt RFS wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population ausgewertet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Studienbericht dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des RFS auf Basis des unabhängigen Reviews anhand der PP-Population.</li> <li>• Bestimmung des RFS auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.</li> <li>• Beurteilung des RFS anhand der Krankheitsprogression basierend auf einer klinischen Progression zum Behandlungs- bzw. Studienende, unabhängig der radiologischen Befunde.</li> <li>• Beurteilung des Einflusses der SZT auf das RFS, indem bei Patienten, die sich einer SZT unterzogen haben, die SZT nicht zur Zensierung führt.</li> </ul> <p>CR: Vollständiges Ansprechen; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per-Protokoll; RFS: Rezidivfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation.</p> <p>Quelle: (16)</p>

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

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung eines Rezidivs erfolgte mit der Lugano-Klassifikation anhand klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt progressionsfreies Überleben keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>RFS gemäß unabhängigem Review</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	35	36
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	4 (11,4)	6 (16,7)
<b>RFS in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	13,37 [10,25; n. e.]	n. e. [13,37; n. e.]
<b>RFS zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	92,4 [72,8; 98,1]	93,1 [75,1; 98,2]
Monat 6	92,4 [72,8; 98,1]	88,4 [67,8; 96,2]
Monat 12	69,3 [17,1; 92,7]	83,2 [60,5; 93,5]
Monat 18	n. e.	71,7 [46,5; 86,6]
Monat 24	n. e.	71,7 [46,5; 86,6]
<b>RFS gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	36	37
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	9 (25,0)	10 (27,0)
<b>RFS in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	10,25 [8,74; n. e.]	n. e. [10,25; n. e.]
<b>RFS inkl. klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	35	36
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	4 (11,4)	6 (16,7)
<b>RFS in Monaten [95 %-KI]<sup>a</sup></b>		
Median	13,37 [10,25; n. e.]	n. e. [13,37; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.		
b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: Nicht erreicht; RFS: Rezidivfreies Überleben.		
Quelle: (16, 42, 43)		

Von den 35 (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) bzw. 36 Patienten (3. Datenschnitt vom 01.03.2021), welche in der Studie LOTIS-2 gemäß unabhängigem Review ein vollständiges Ansprechen erlangt haben, wurde bei 11,4 % (4/35) bzw. 16,7 % (6/36) ein RFS-Ereignis eines Rezidivs oder Tods nachgewiesen. Während das mediane RFS im 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 bei 13,37 Monaten (95 %-KI [10,25; n. e.]; siehe Abbildung 18) lag, wurde es im 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 noch nicht erreicht (95 %-KI [13,37; n. e.]; siehe Abbildung 21). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 lag die Wahrscheinlichkeit noch kein

RFS-Ereignis zu Monat 12 oder Monat 24 aufzuweisen bei 83,2 % (95 %-KI [60,5; 93,5]) bzw. bei 71,7 % (95 %-KI [46,5; 86,6]).

Die beiden Sensitivitätsanalysen, RFS gemäß Prüfarzt und RFS inklusive einer klinischen Progression als Ereignis, bestätigten das Ergebnis der Hauptanalyse im jeweiligen Datenschnitt (siehe Tabelle 4-53). Die Kaplan-Meier Kurven zu den Sensitivitätsanalysen finden sich in nachfolgender Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 22 und Abbildung 23.

Von den fünf HGBL-Patienten mit einem vollständigen Ansprechen, konnte bei nur einem Patienten (20,0 %; 1/5) ein Rezidiv beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 noch nicht erreicht (41).

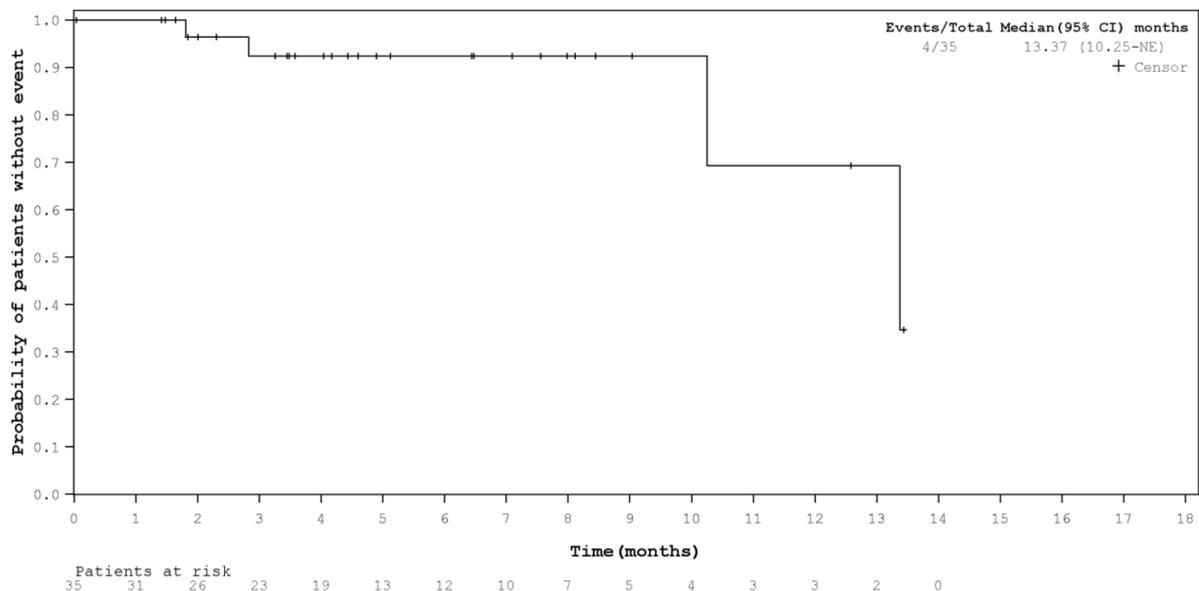


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

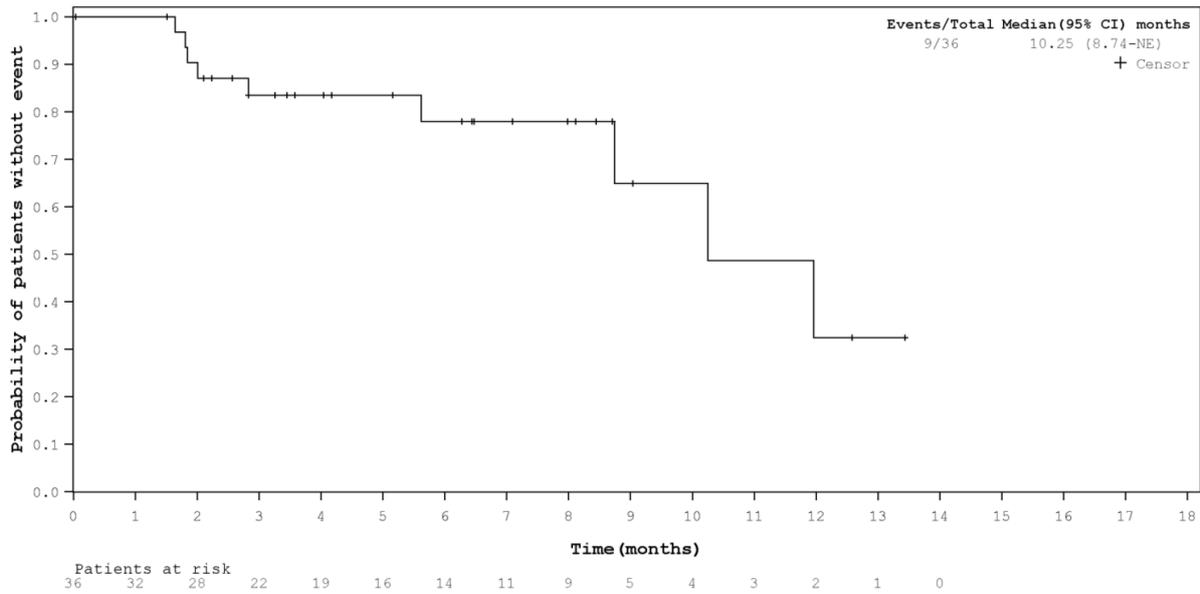


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

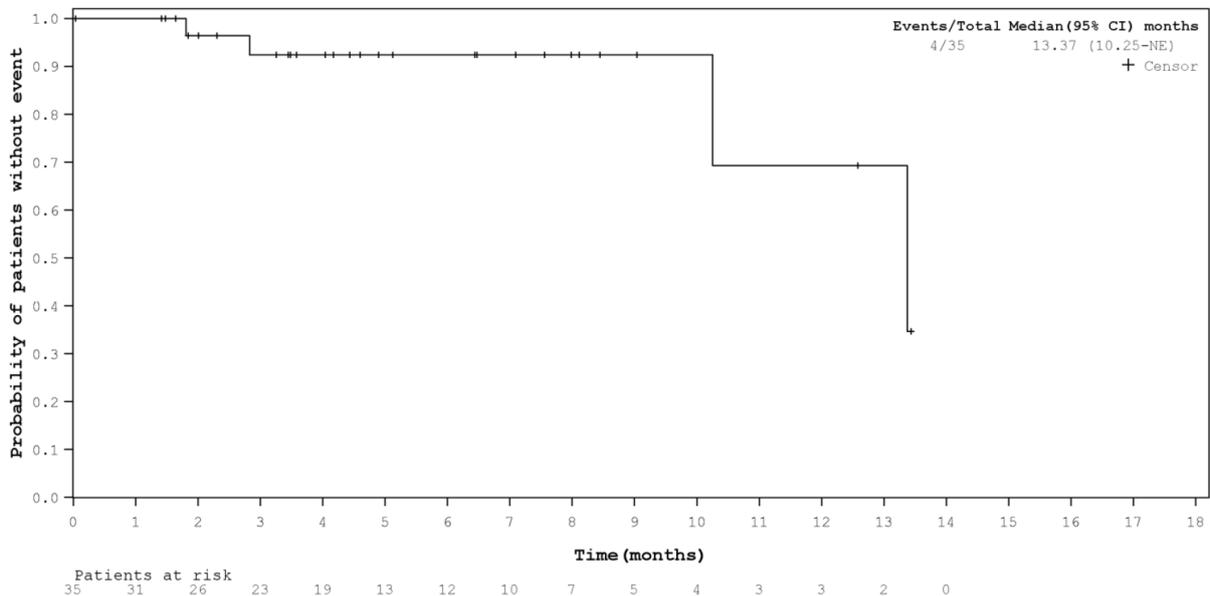


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

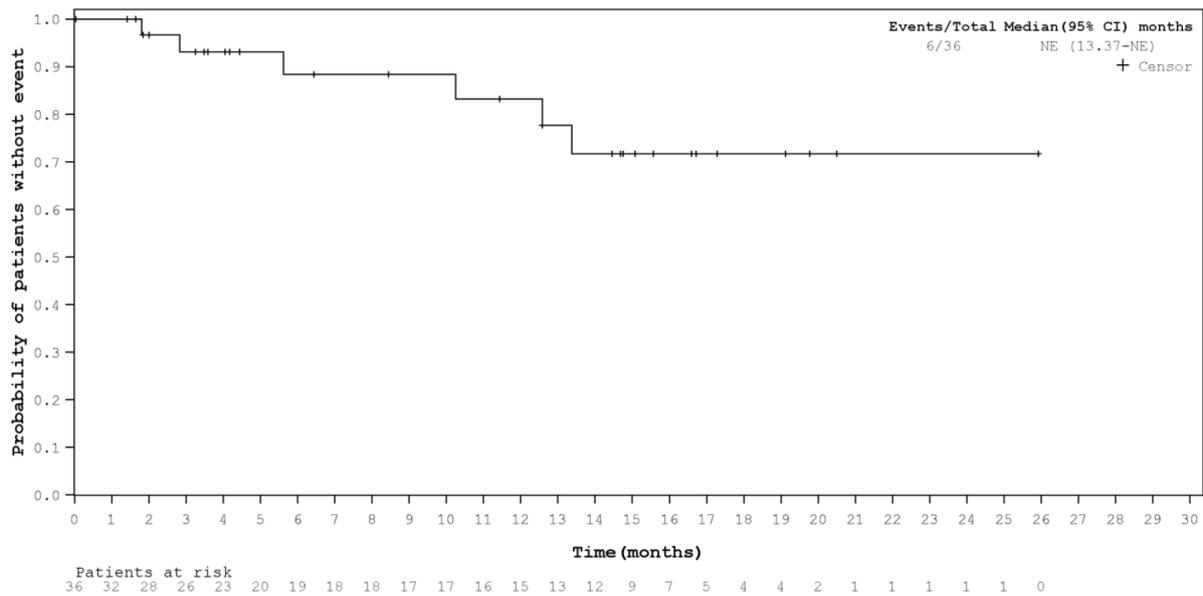


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

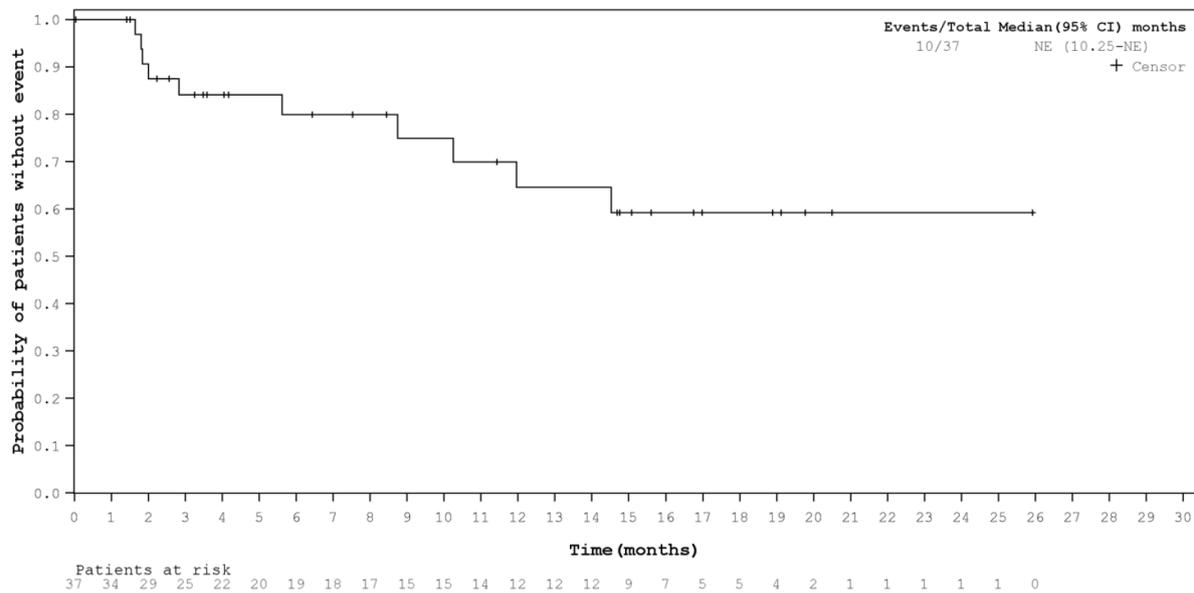


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (gemäß Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

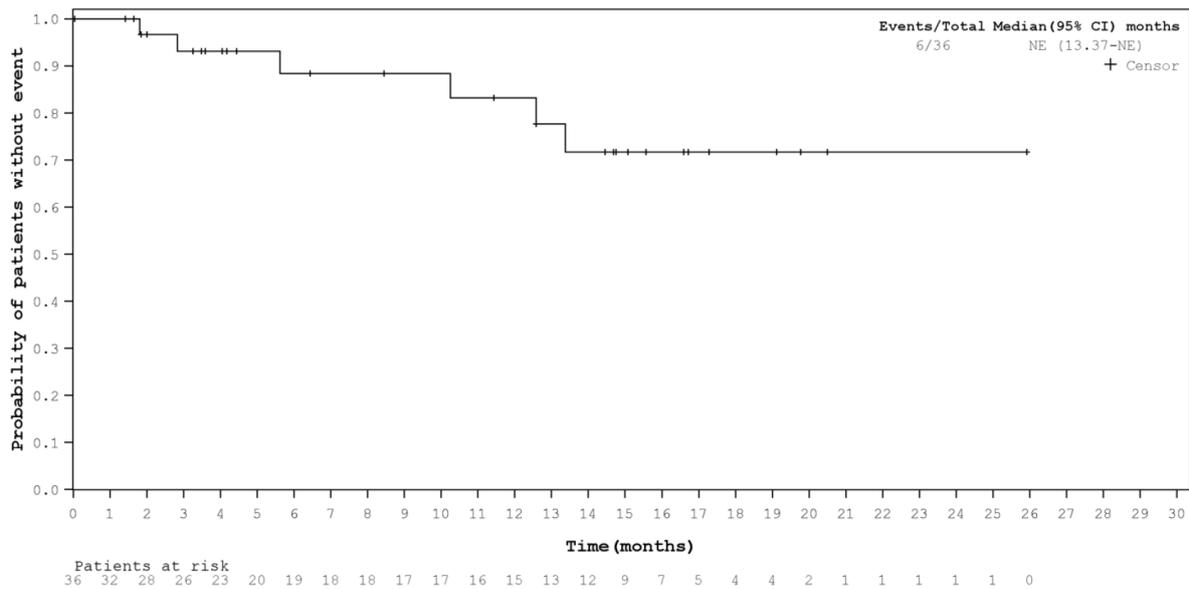


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve zum Rezidivfreien Überleben (Klinische Progression als Ereignis – Sensitivitätsanalyse; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.2.3.3.2.4 EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Der EQ-5D-5L ist ein internationales, standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D setzt sich aus der Beschreibung der Lebensqualität und der VAS zum Gesundheitszustand zusammen.</p> <p>Der deskriptive Teil des EQ-5D-5L beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand einer fünfstufigen Skala pro Dimension (keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, große Probleme, extreme Probleme). Die Ergebnisse zum EQ-5D-Nutzwert werden nicht dargestellt, da diese nur im Vergleich zu einer spezifischen Referenzpopulation interpretierbar sind und seitens G-BA im Nutzenbewertungsverfahren nicht akzeptiert werden.</p> <p>Die EQ-5D VAS ist eine Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens, auf der Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 – 100 angeben, mit den Ausprägungen „der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ (100 Punkte) und „der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ (0 Punkte). Die Patienten wurden gebeten, ein „X“ auf der VAS zu markieren, um ihren eigenen Gesundheitszustand zu erfassen und den Wert in das Textfeld einzutragen.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden bei nicht fehlenden Werten zur letzten Visite vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bzw. Prozedur oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was früher eintrat, zensiert.</p> <p>Patienten, bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn erfolgte, wurden an Studientag 1 zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die VAS wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus inklusive dem Behandlungsende erhoben.</p> <p><u>Schwellenwert:</u></p> <p>Für die Beurteilung einer klinisch relevanten Verschlechterung innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Für den EQ-5D VAS entspricht dies einem Schwellenwert von 15 Punkten.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der PRO-Analyse-Population ausgewertet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde die Veränderung im Verlauf anhand eines MMRM-Modells bis Zyklus 9 Tag 1 dargestellt.</p>
EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions-5 Levels; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; VAS: Visuelle Analogskala.	Quelle: (16)

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

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung der EQ-5D VAS erfolgte auf Basis der PRO-Analyse-Population, welche alle Patienten in der Gesamtpopulation umfasst, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen. Die Rücklaufquoten je Visite (siehe Tabelle 4-56) liegen jeweils über 70 %.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt EQ-5D VAS keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-56: Rücklaufquote des EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	Loncastuximab tesirin n/N (%)	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
Studienbeginn	138/145 (95,2)	138/145 (95,2)
Zyklus 2 Tag 1	113/120 (94,2)	113/120 (94,2)
Zyklus 3 Tag 1	80/87 (92,0)	80/87 (92,0)
Zyklus 4 Tag 1	62/68 (91,2)	62/68 (91,2)
Zyklus 5 Tag 1	46/49 (93,9)	46/49 (93,9)
Zyklus 6 Tag 1	34/36 (94,4)	34/36 (94,4)
Zyklus 7 Tag 1	29/29 (100,0)	29/29 (100,0)
Zyklus 8 Tag 1	23/25 (92,0)	23/25 (92,0)
Zyklus 9 Tag 1	20/20 (100,0)	20/20 (100,0)
Zyklus 10 Tag 1	12/14 (85,7)	13/15 (86,7)
Zyklus 11 Tag 1	9/11 (81,8)	12/13 (92,3)
Zyklus 12 Tag 1	8/11 (72,7)	10/13 (76,9)
Zyklus 13 Tag 1	6/7 (85,7)	8/10 (80,0)
Zyklus 14 Tag 1	4/4 (100,0)	6/7 (85,7)
Zyklus 15 Tag 1	1/1 (100,0)	5/5 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	–	4/4 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	–	4/4 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	–	3/3 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	–	1/2 (50,0)
Zyklus 21 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	–	1/1 (100,0)

n: Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Anzahl an behandelten Patienten je Visite.  
Quelle: (42, 43)

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	53 (40,8)	53 (40,8)
<b>EQ-5D VAS</b> in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	4,73 [2,83; 7,16]	4,73 [2,83; 7,16]
<b>EQ-5D VAS</b> zu – KM-Schätzer [95 %-KI] <sup>b</sup>		
Monat 3	56,3 [45,3; 65,9]	56,3 [45,3; 65,9]
Monat 6	41,6 [29,9; 52,9]	41,6 [29,9; 52,9]
Monat 12	n. e.	33,3 [21,2; 45,8]
Monat 18	n. e.	33,3 [21,2; 45,8]
Monat 24	n. e.	n. e.
<p>a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.  b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.  EQ-5D: EuroIQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: Nicht erreicht;  VAS: Visuelle Analogskala.  Quelle: (42, 43)</p>		

Gemäß der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte für die EQ-5D VAS hatten in der Studie LOTIS-2 an beiden Datenschnitten 40,8 % (53/130) der Patienten in der PRO-Analyse-Population ein Ereignis. Dabei dauerte es im Median jeweils 4,73 Monate (95 %-KI [2,83; 7,16]) bis zum Eintritt der Verschlechterung des Gesundheitszustandes um  $\geq 15$  Punkte.

Die Wahrscheinlichkeit im EQ-5D VAS zu Monat 6 noch keine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte erzielt zu haben betrug jeweils 41,6 % (95 %-KI [29,9; 52,9]) und zu Monat 18 im 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 insgesamt 33,3 % (95 %-KI [21,2; 45,8]) (siehe Tabelle 4-57).

Die Kaplan-Meier Kurven für die EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) in der Studie LOTIS-2 sind in der nachfolgenden Abbildung 24 und Abbildung 25 dargestellt.

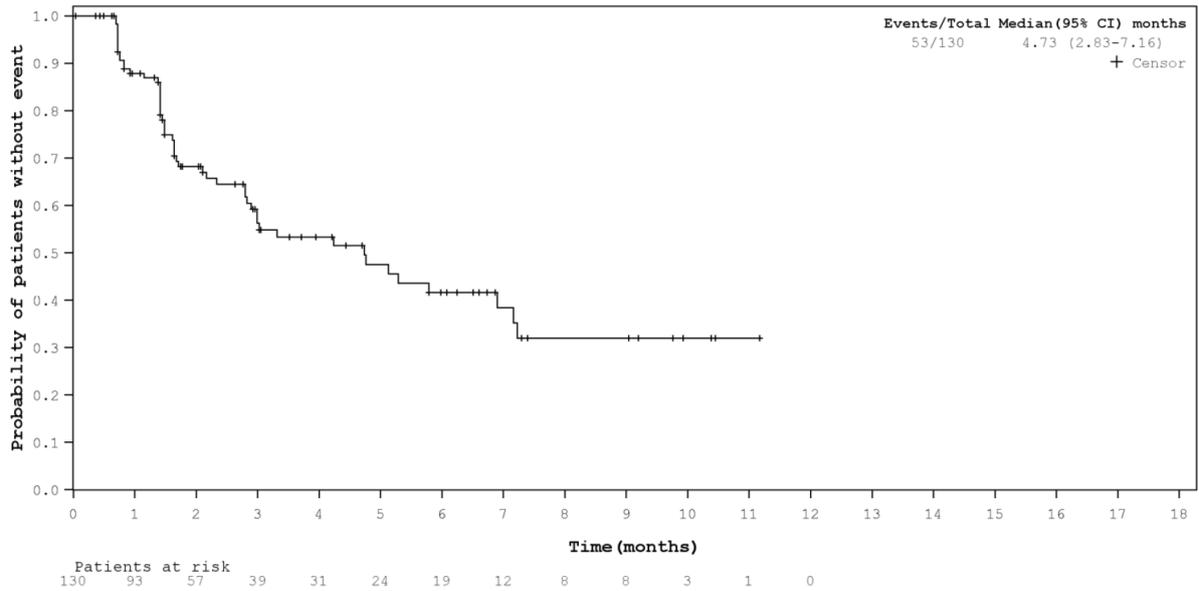


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve zur EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

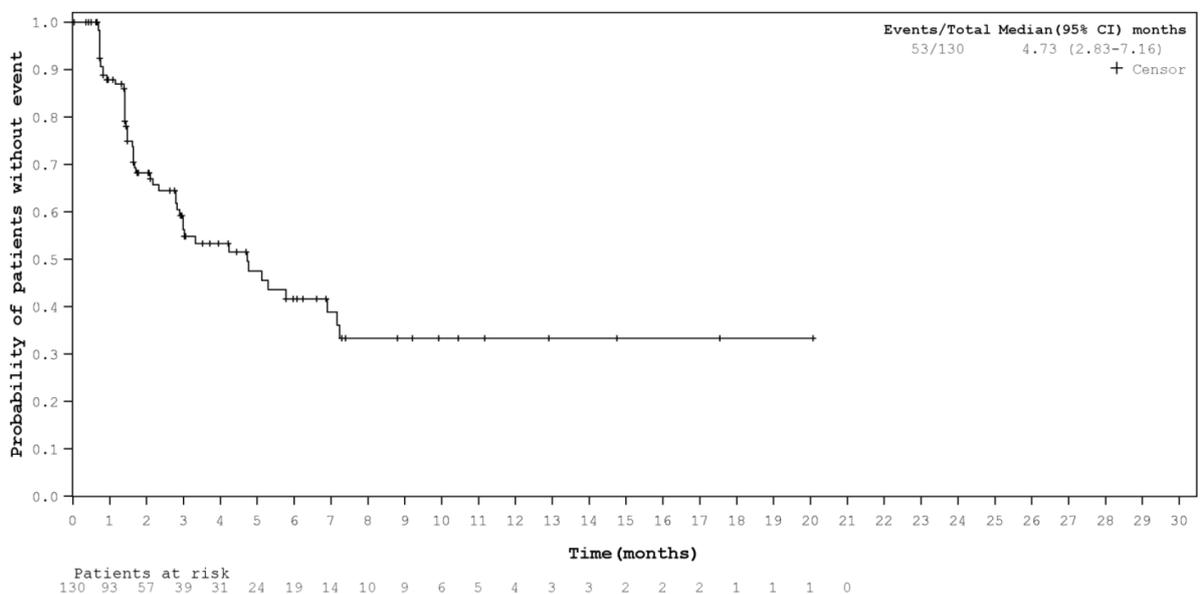


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve zur EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	108	108
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,65 (1,46)	-0,65 (1,46)
[95 %-KI]	[-3,52; 2,22]	[-3,52; 2,22]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	76	76
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	2,42 (1,60)	2,42 (1,60)
[95 %-KI]	[-0,74; 5,58]	[-0,74; 5,58]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	58	58
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	2,75 (1,81)	2,75 (1,81)
[95 %-KI]	[-0,80; 6,30]	[-0,80; 6,30]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	44	44
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	2,06 (2,07)	2,06 (2,07)
[95 %-KI]	[-2,02; 6,14]	[-2,02; 6,14]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	33	33
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	1,77 (2,39)	1,77 (2,39)
[95 %-KI]	[-2,94; 6,47]	[-2,94; 6,47]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	28	28
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	0,72 (2,66)	0,72 (2,66)
[95 %-KI]	[-4,51; 5,95]	[-4,51; 5,95]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	22	22
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	2,28 (2,96)	2,28 (2,96)
[95 %-KI]	[-3,55; 8,12]	[-3,55; 8,12]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>EQ-5D VAS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	5,11 (3,19)	5,11 (3,19)
[95 %-KI]	[-1,17; 11,38]	[-1,17; 11,38]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss.		
EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.		
Quelle: (42, 43)		

Über den Studienverlauf hinweg ist erkennbar, dass sich im Vergleich zu Zyklus 2 Tag 1, trotz zwischenzeitlicher leichter Reduktion, der Gesundheitszustand im Mittel unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin bis zum Zyklus 9 Tag 1 verbesserte. Die Ergebnisse der beiden dargestellten Datenschnitte sind identisch (siehe Tabelle 4-58).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für die EQ-5D VAS in der Studie LOTIS-2 befinden sich in Abbildung 26 und Abbildung 27.

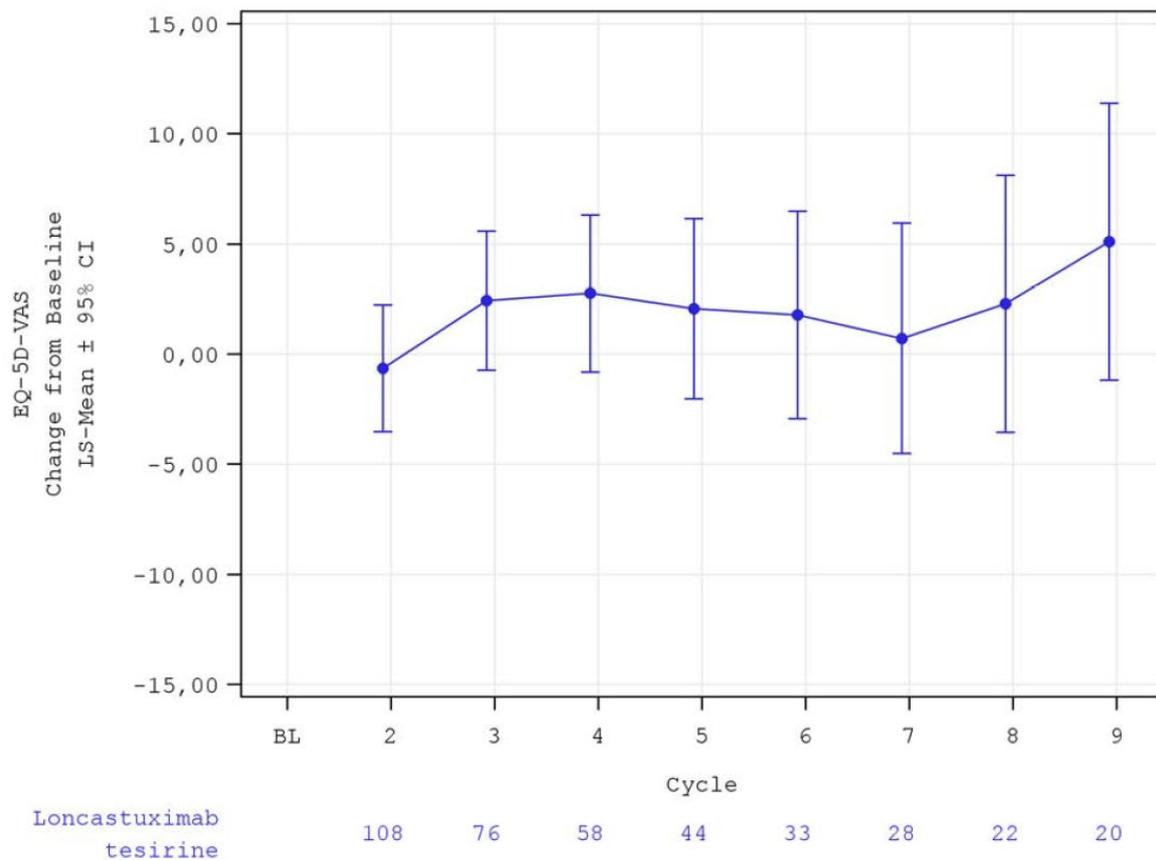


Abbildung 26: Graphischer Verlauf der Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert; VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: (42)

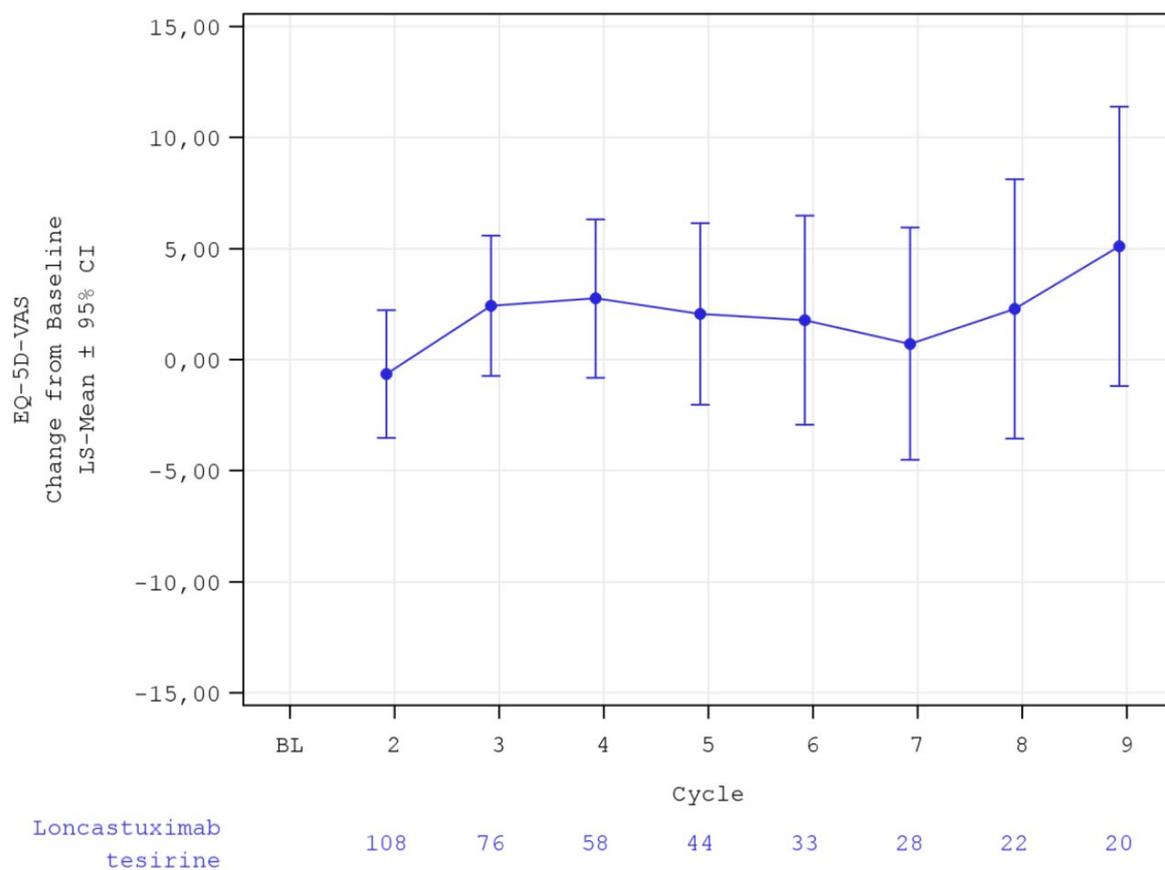


Abbildung 27: Graphischer Verlauf der Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensions-5 Levels; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert; VAS: Visuelle Analogskala.

Quelle: (43)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### 4.3.2.3.3 Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 FACT-Lym – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-Lym“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Der FACT-Lym ist ein Lymphom-spezifischer Fragebogen, der zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert wurde. Der FACT-Lym besteht aus einem 27-teiligen Kernfragebogen, dem FACT-G mit Subskalen für PWB (sieben Items), SWB (sieben Items), EWB (sechs Items), FWB (sieben Items) sowie der LymS (15 Items). Das FACT-Lym Scoring Manual weist die negativ formulierten Items aus, die vor der Addition der Gesamtwerte der Subskalen gedreht werden müssen. Negativ besetzte Items wurden gedreht, indem der Punktwert von „vier“ abgezogen wurde.</p> <p>Nach Umkehrung der richtigen Items wurden alle Subskalen-Items zu einem Gesamtwert summiert, der den Subskalen-Punktwert darstellte. Bei allen FACT-Lym-Skalen und Symptomindizes war ein höherer Punktwert mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Bei den folgenden Items wurden die Punktwerte gedreht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PWB: alle Items</li> <li>• SWB: kein Item</li> <li>• EWB: fünf Einzelitems (mit Ausnahme des zweiten Items „Ich bin zufrieden damit, wie ich mit meiner Krankheit zurechtkomme“)</li> <li>• FWB: kein Item</li> <li>• LymS: alle Einzelitems</li> </ul> <p><u>Zensurierung:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden bei nicht fehlenden Werten zur letzten Visite vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bzw. Prozedur oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem was früher eintrat, zensiert.</p> <p>Patienten, bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn erfolgte, wurden an Studientag 1 zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der FACT wurden an Tag 1 jeden Behandlungszyklus inklusive dem Behandlungsende erhoben.</p> <p><u>Schwellenwert:</u></p> <p>Für die Beurteilung einer klinisch relevanten Verschlechterung innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Für die einzelnen FACT-Lym Dimensionen entspricht dies nachfolgenden Schwellenwerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PWB: 5 Punkte</li> <li>• SWB: 5 Punkte</li> <li>• EWB: 4 Punkte</li> <li>• FWB: 5 Punkte</li> <li>• LymS: 10 Punkte</li> <li>• Lymphom TOI: 18 Punkte</li> <li>• FACT-G Gesamtscore: 17 Punkte</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>FACT-Lymphom Gesamtscore: 26 Punkte</li> </ul> <p><u>Auswertung</u> Der Endpunkt FACT-Lym wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der PRO-Analyse-Population ausgewertet. Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde die Veränderung im Verlauf anhand eines MMRM-Modells bis Zyklus 9 Tag 1 dargestellt.</p>
<p>EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FACT-LymS: FACT-Lym Subskala; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index.</p> <p>Quelle: (16)</p>	

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „FACT-Lym“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung des FACT-Lym erfolgte auf Basis der PRO-Analyse-Population, welche alle Patienten in der Gesamtpopulation umfasst, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen. Die Rücklaufquoten je Visite ist exemplarisch für den FACT-Lymphom Gesamtscore dargestellt (siehe Tabelle 4-61), in welchem die Rücklaufquoten mit Ausnahme des Zyklus 14 jeweils über 70 % liegen.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt FACT-Lym keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-61: Rücklaufquote des FACT-Lymphom Gesamtscore – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	Loncastuximab tesirin n/N (%)	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
Studienbeginn	135/145 (93,1)	135/145 (93,1)
Zyklus 2 Tag 1	112/120 (93,3)	112/120 (93,3)
Zyklus 3 Tag 1	77/87 (88,5)	77/87 (88,5)
Zyklus 4 Tag 1	60/68 (88,2)	60/68 (88,2)
Zyklus 5 Tag 1	43/49 (87,8)	43/49 (87,8)
Zyklus 6 Tag 1	33/36 (91,7)	33/36 (91,7)
Zyklus 7 Tag 1	28/29 (96,6)	28/29 (96,6)
Zyklus 8 Tag 1	22/25 (88,0)	22/25 (88,0)
Zyklus 9 Tag 1	20/20 (100,0)	20/20 (100,0)
Zyklus 10 Tag 1	12/14 (85,7)	13/15 (86,7)
Zyklus 11 Tag 1	9/11 (81,8)	12/13 (92,3)
Zyklus 12 Tag 1	8/11 (72,7)	10/13 (76,9)
Zyklus 13 Tag 1	6/7 (85,7)	9/10 (90,0)
Zyklus 14 Tag 1	2/4 (50,0)	4/7 (57,1)
Zyklus 15 Tag 1	1/1 (100,0)	5/5 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	–	4/4 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	–	4/4 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	–	3/3 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	–	1/2 (50,0)
Zyklus 23 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	–	–
Zyklus 25 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	–	–

n: Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Anzahl an behandelten Patienten je Visite.  
Quelle: (42, 43)

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	46 (35,4)	46 (35,4)
Körperliches Wohlbefinden in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	5,78 [3,48; n. e.]	5,78 [3,48; n. e.]
<b>PWB zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	69,6 [59,6; 77,6]	69,6 [59,6; 77,6]
Monat 6	48,2 [35,6; 59,6]	48,2 [35,6; 59,6]
Monat 12	n. e.	41,1 [27,2; 54,4]
Monat 18	n. e.	41,1 [27,2; 54,4]
Monat 24	n. e.	n. e.
<b>FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	38 (29,2)	40 (30,8)
Soziales/Familiäres Wohlbefinden in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	n. e. [4,83; n. e.]	8,11 [4,83; n. e.]
<b>SWB zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	69,5 [59,2; 77,7]	69,5 [59,2; 77,7]
Monat 6	53,4 [39,8; 65,2]	53,4 [39,8; 65,2]
Monat 12	n. e.	45,8 [27,8; 62,1]
Monat 18	n. e.	30,5 [8,1; 57,0]
Monat 24	n. e.	n. e.

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	36 (27,7)	39 (30,0)
Emotionales Wohlbefinden in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	6,93 [5,29; n. e.]	9,69 [5,29; 12,22]
<b>EWB zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	75,1 [65,2; 82,6]	75,1 [65,2; 82,6]
Monat 6	57,6 [44,3; 68,8]	57,6 [44,3; 68,8]
Monat 12	n. e.	44,1 [26,9; 60,0]
Monat 18	n. e.	n. e.
Monat 24	n. e.	n. e.
<b>FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	47 (36,2)	50 (38,5)
Funktionelles Wohlbefinden in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	5,09 [4,21; 10,64]	5,09 [4,21; 10,64]
<b>FWB zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	68,3 [58,4; 76,4]	68,3 [58,4; 76,4]
Monat 6	46,9 [34,0; 58,7]	46,9 [34,0; 58,7]
Monat 12	n. e.	33,4 [17,8; 49,8]
Monat 18	n. e.	20,1 [6,3; 39,3]
Monat 24	n. e.	n. e.
<b>FACT-Lym – Lymphom Subskala</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	22 (16,9)	23 (17,7)
Lymphom Subskala in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	n. e. [6,90; n. e.]	12,22 [6,90; n. e.]
<b>LymS zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	86,5 [77,4; 92,1]	86,5 [77,4; 92,1]
Monat 6	70,6 [57,2; 80,5]	70,6 [57,2; 80,5]
Monat 12	n. e.	65,9 [49,9; 77,9]
Monat 18	n. e.	49,4 [19,0; 74,2]
Monat 24	n. e.	n. e.

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>FACT-Lym – Lymphom TOI</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	29 (22,3)	30 (23,1)
Lymphom Trial Outcome Index in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	n. e. [5,55; n. e.]	12,22 [5,55; n. e.]
<b>Lymphom TOI zu – KM-Schätzer [95 %- KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	78,6 [68,7; 85,7]	78,6 [68,7; 85,7]
Monat 6	61,3 [47,2; 72,7]	61,3 [47,2; 72,7]
Monat 12	n. e.	61,3 [47,2; 72,7]
Monat 18	n. e.	46,0 [18,5; 70,0]
Monat 24	n. e.	n. e.
<b>FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	33 (25,4)	36 (27,7)
FACT-G Gesamtscore in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	10,64 [4,99; n. e.]	9,69 [4,99; 12,22]
<b>FACT-G Gesamtscore zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	75,9 [65,6; 83,5]	75,9 [65,6; 83,5]
Monat 6	59,8 [46,4; 70,9]	59,8 [46,4; 70,9]
Monat 12	n. e.	40,6 [20,0; 60,3]
Monat 18	n. e.	20,3 [4,1; 45,2]
Monat 24	n. e.	n. e.

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	24 (18,5)	25 (19,2)
FACT-Lymphom Gesamtscore in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	12,22 [12,22; n. e.]
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	84,5 [75,2; 90,5]	84,5 [75,2; 90,5]
Monat 6	65,0 [50,6; 76,2]	65,0 [50,6; 76,2]
Monat 12	n. e.	65,0 [50,6; 76,2]
Monat 18	n. e.	48,8 [19,1; 73,2]
Monat 24	n. e.	n. e.
<p>a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.</p> <p>b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.</p> <p>EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General;  FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; FWB: Funktionelles Wohlbefinden;  KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LymS: Lymphom Subskala; n. e.: Nicht erreicht;  PWB: Körperliches Wohlbefinden; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index.</p> <p>Quelle: (42, 43)</p>		

Die Auswertungen des Endpunkts FACT-Lym in der Studie LOTIS-2 zeigen, dass in den Skalen und Symptomindizes körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden, Lymphom Subskala, Lymphom TOI, FACT-G Gesamtscore und FACT-Lymphom Gesamtscore zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 zwischen 17,7 % (Lymphom Subskala) und 38,5 % (funktionelles Wohlbefinden) der Patienten ein Ereignis erfahren haben. Zwischen dem 1. und 3. Datenschnitt ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

Die jeweilige mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 oftmals für die jeweiligen Dimensionen noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 trat eine Verschlechterung im Median für das funktionelle (5,09 Monate (95 %-KI [4,21; 10,64]) und körperliche Wohlbefinden (5,78 Monate (95 %-KI [3,48; n. e.] am frühesten ein. Für die Lymphom-Subskala, den Lymphom TOI sowie den Lymphom Gesamtscore konnte eine klinisch relevante mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 12,22 Monaten unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielt werden. Auch für den FACT-G Gesamtscore war die Zeit bis zur Verschlechterung mit medianen 9,69 Monaten klinisch relevant verzögert (siehe Tabelle 4-62).

Die Kaplan-Meier Kurven für den FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15\%$ ) in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 28 bis Abbildung 43).

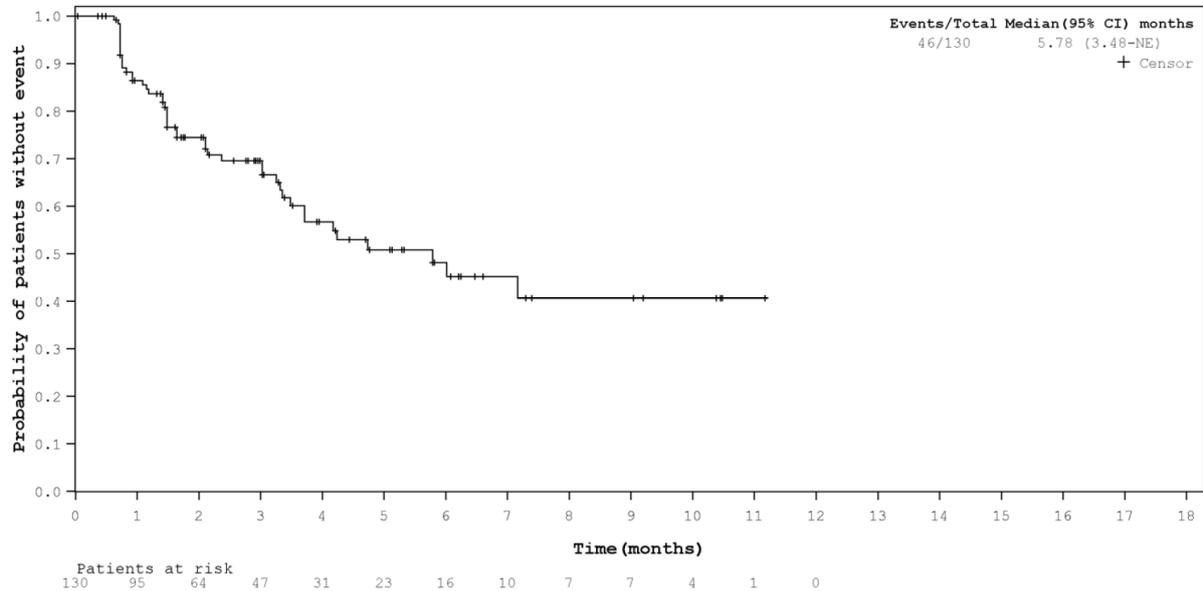


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 5$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

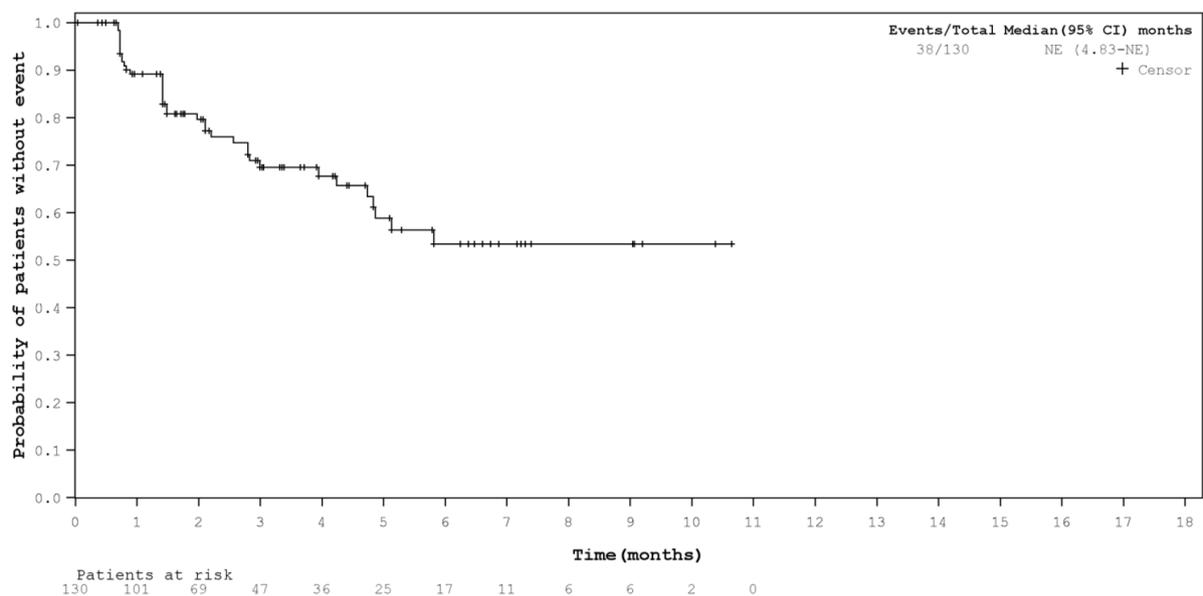


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 5$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

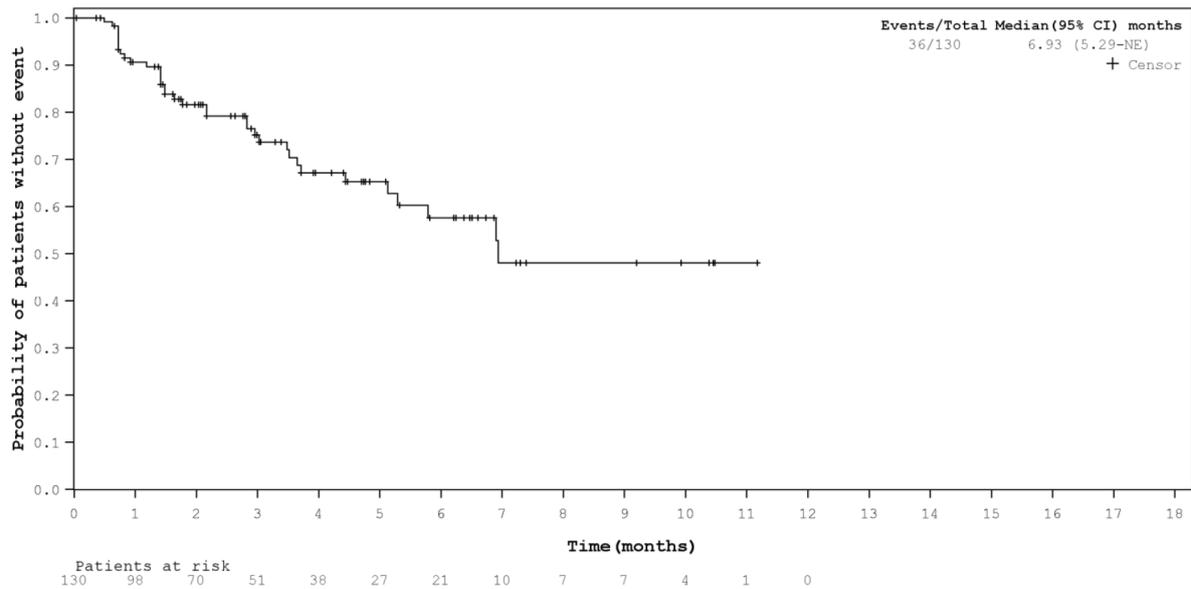


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 4$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

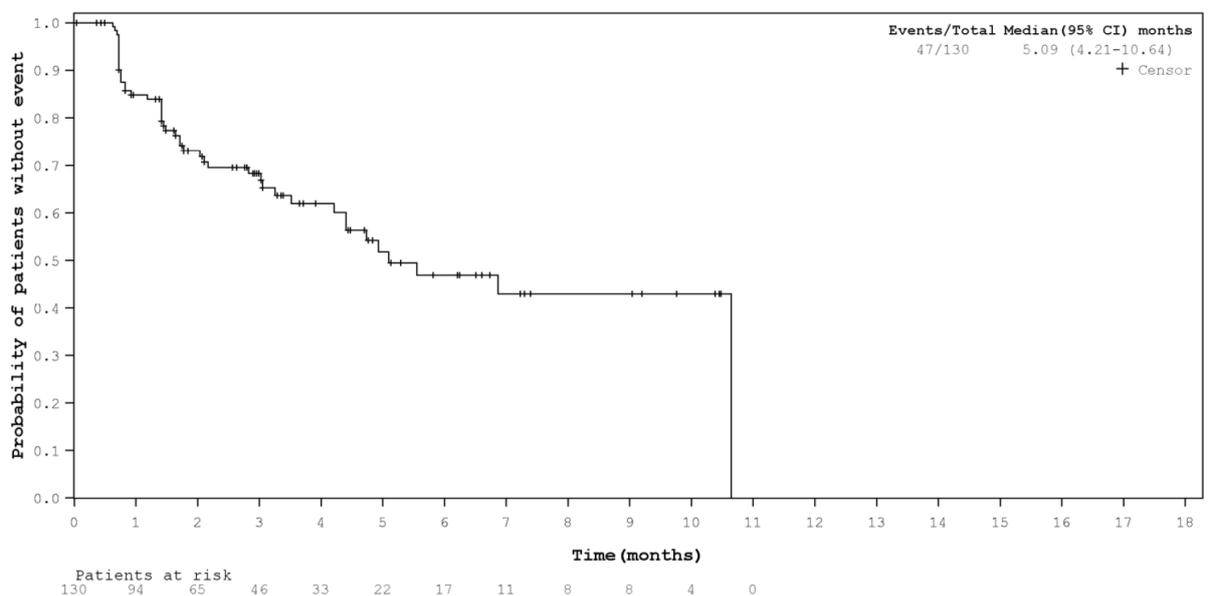


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 5$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

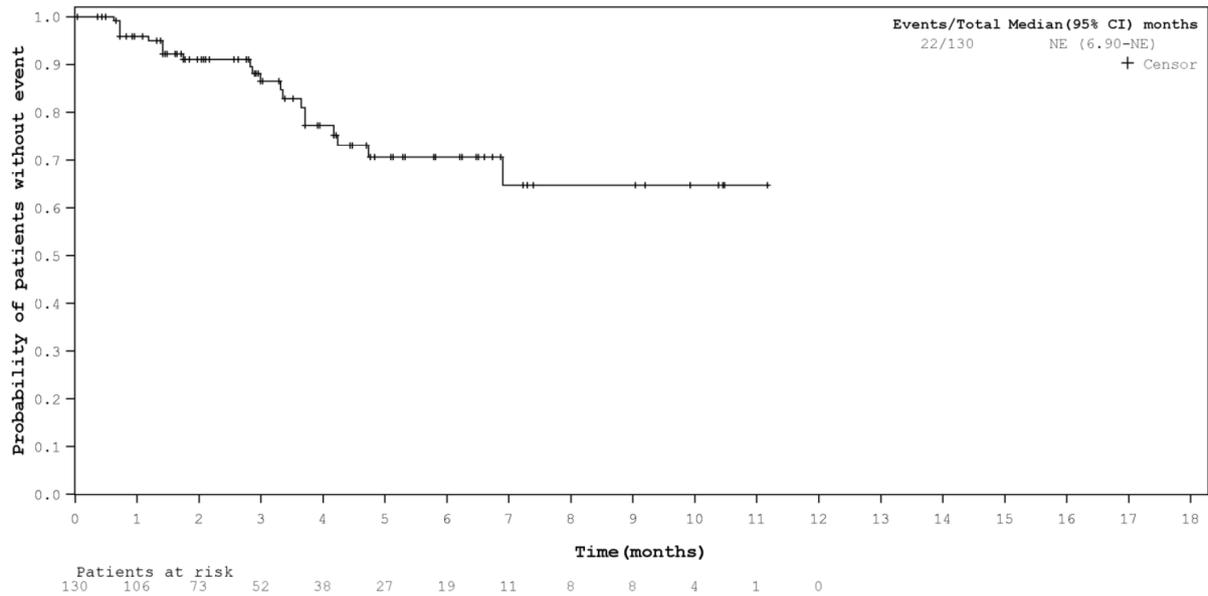


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

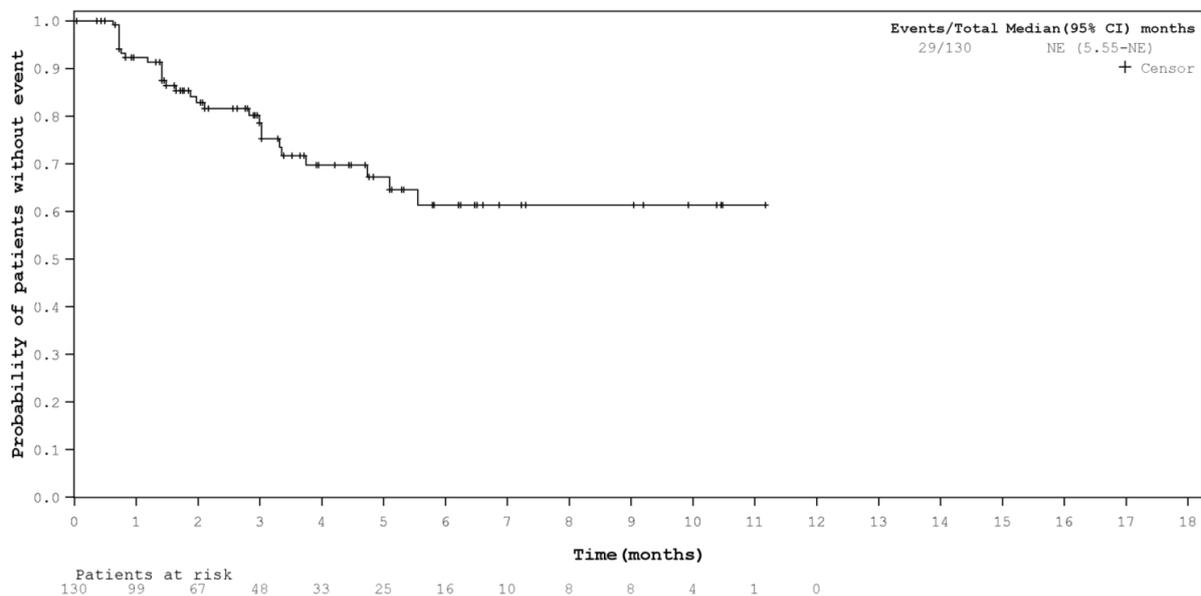


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom TOI (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 18$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle:

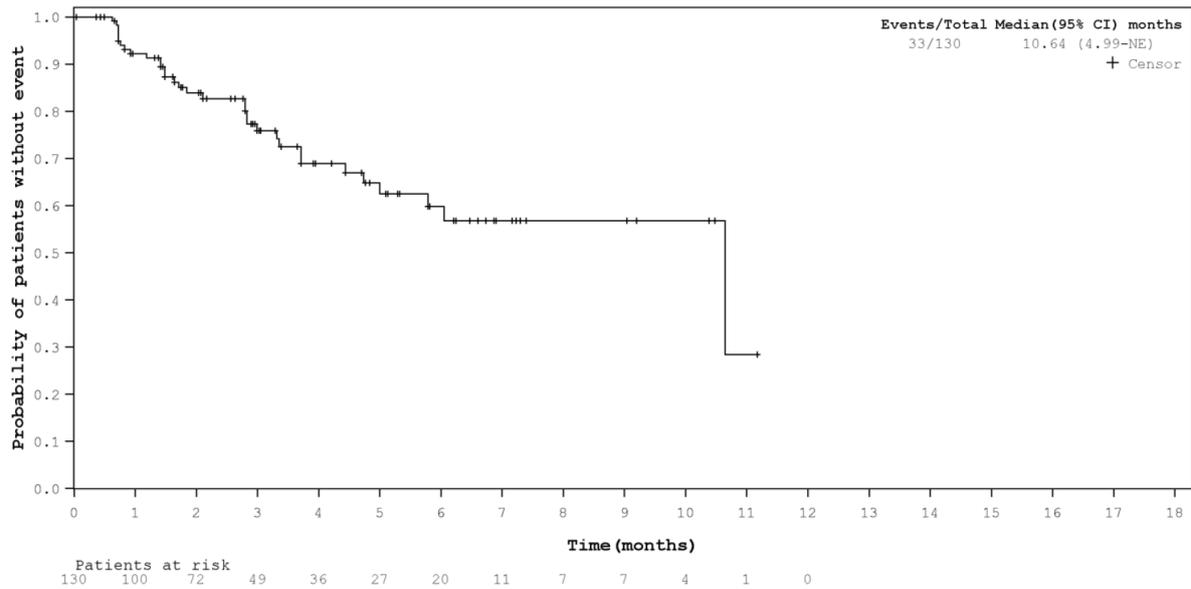


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 17$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

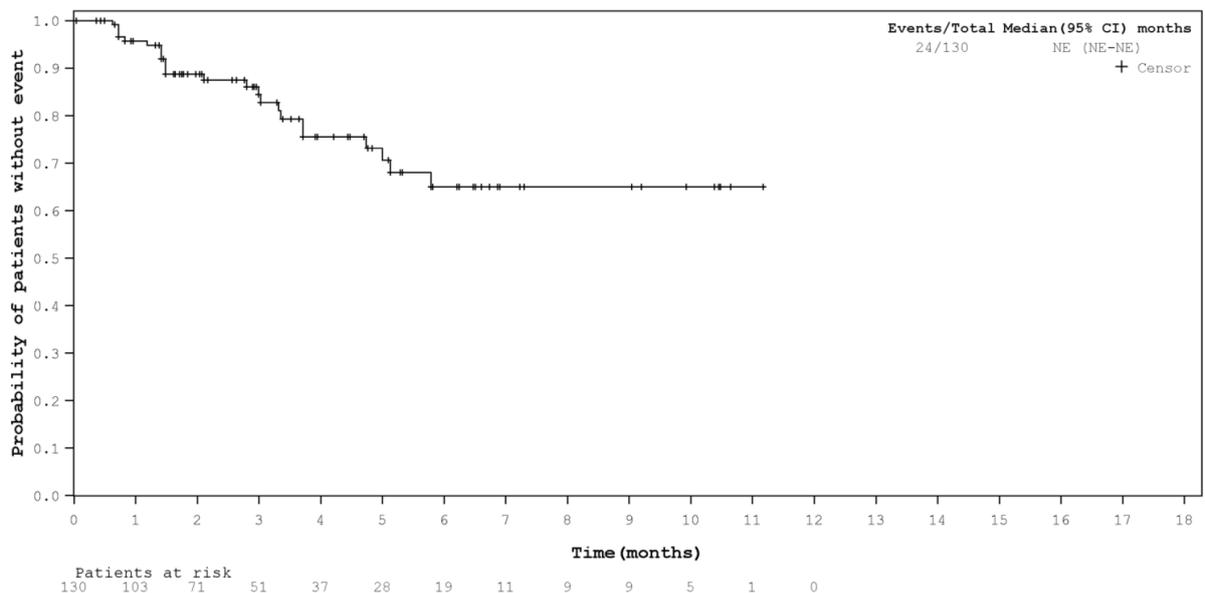


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 26$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (42)

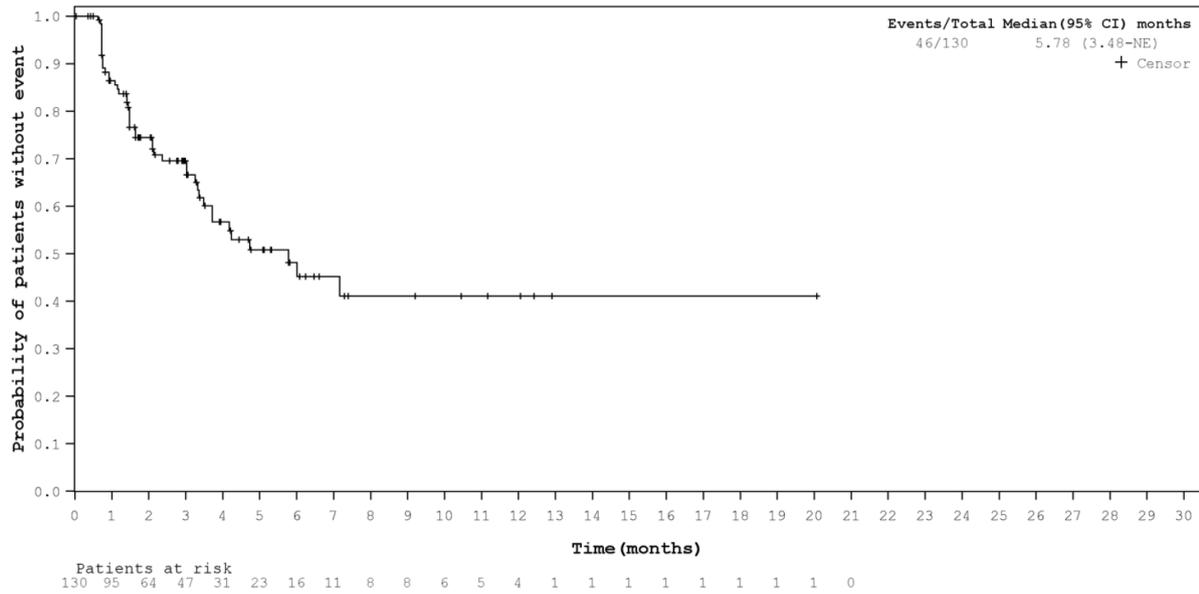


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 5$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

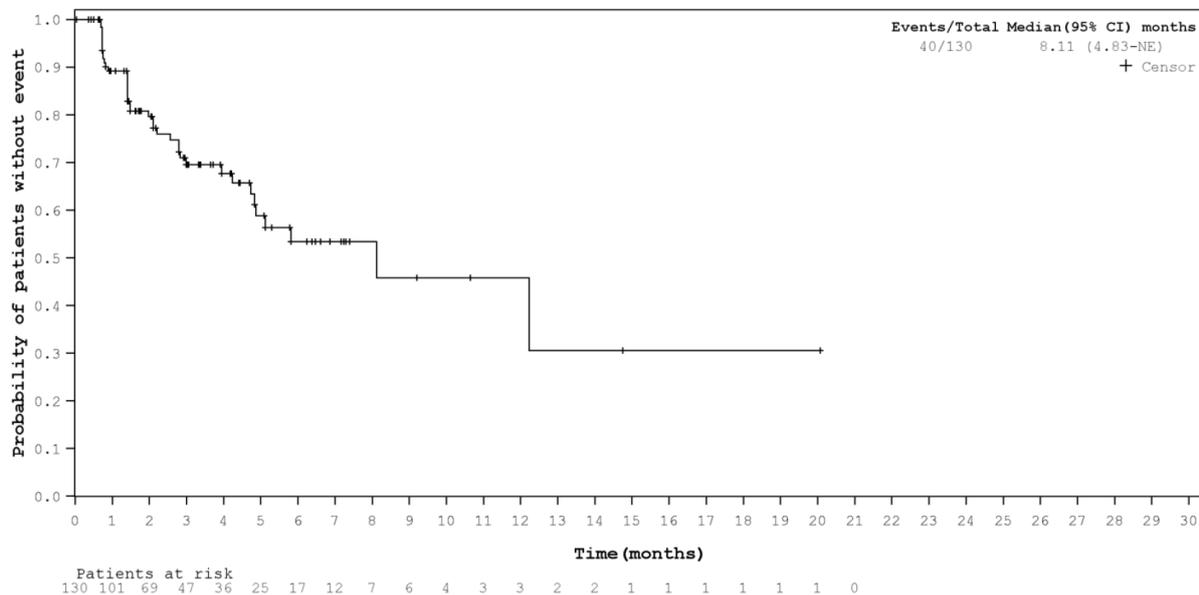


Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 5$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

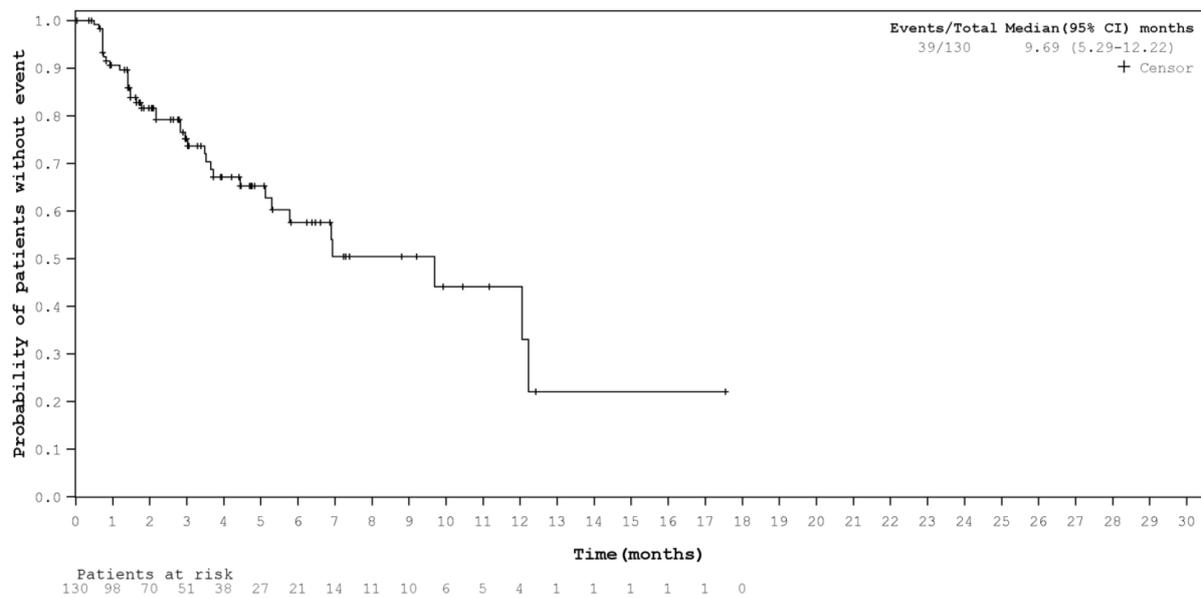


Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 4$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

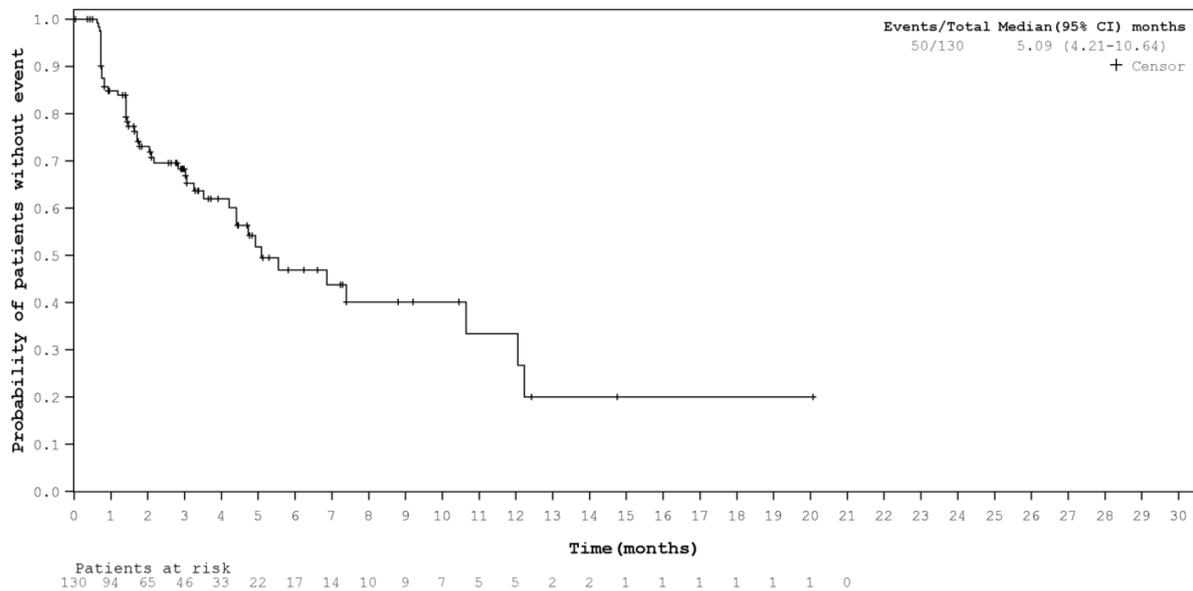


Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 5$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

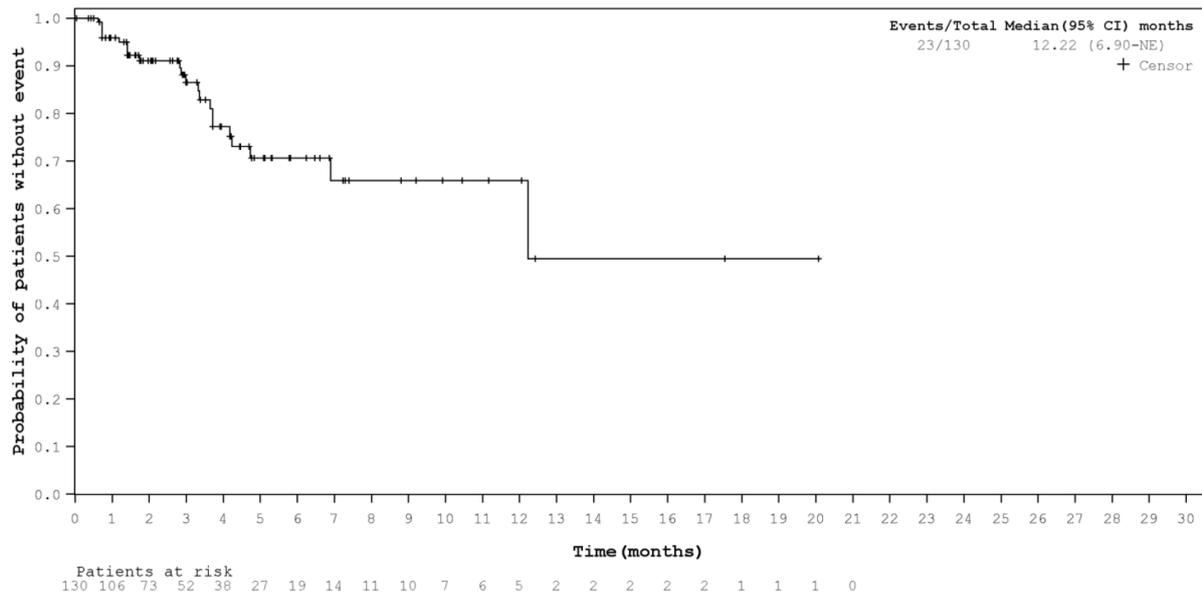


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom Subskala (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

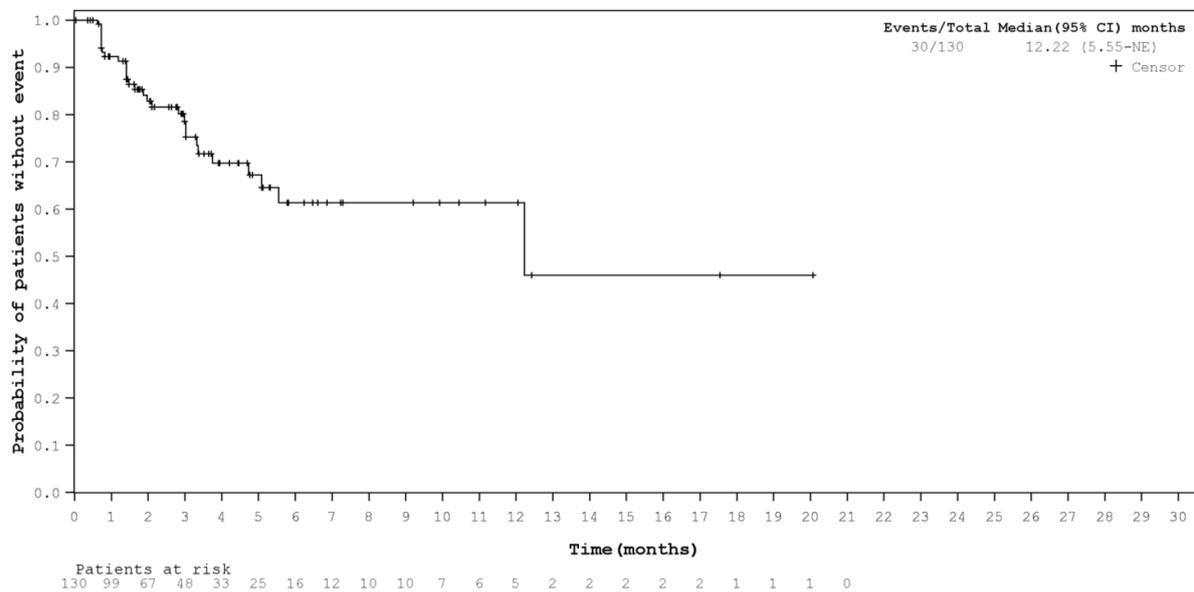


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – Lymphom Trial Outcome Index (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 18$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

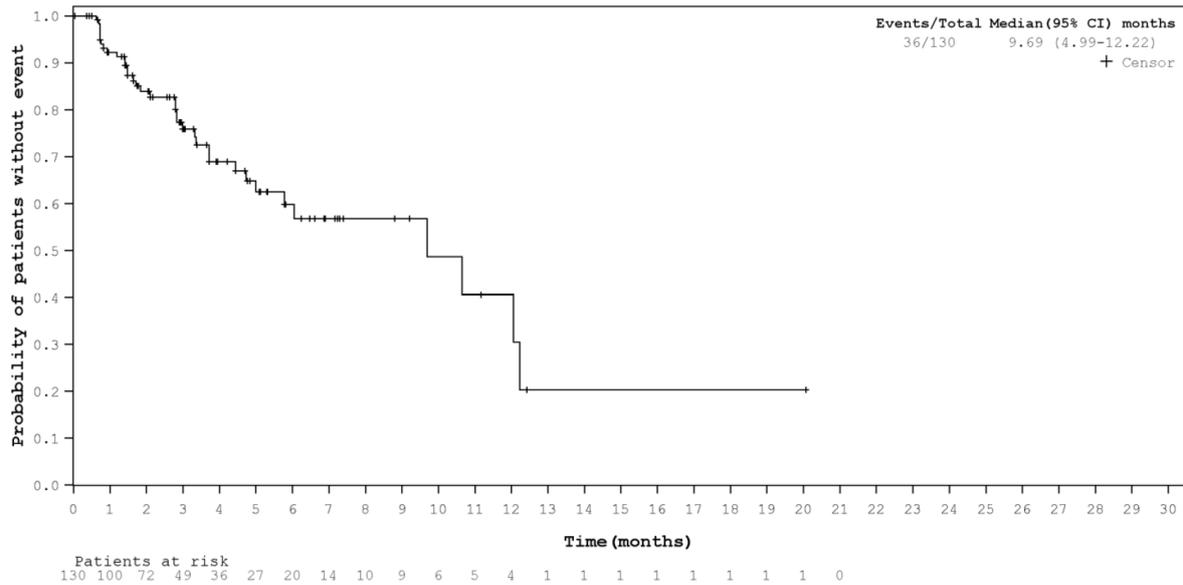


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 17$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

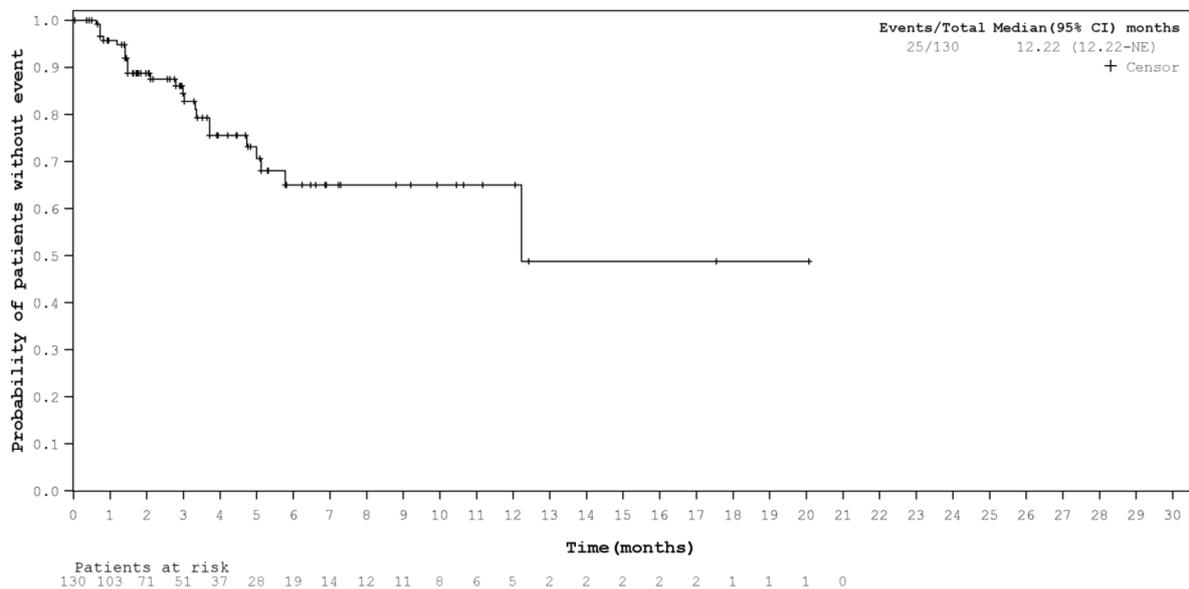


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 26$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

CI: Konfidenzintervall

Quelle: (43)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	107 -0,30 (0,39) [-1,08; 0,48]	107 -0,30 (0,39) [-1,08; 0,48]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	76 -0,07 (0,43) [-0,92; 0,78]	76 -0,07 (0,43) [-0,92; 0,78]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	58 -0,80 (0,49) [-1,75; 0,16]	58 -0,80 (0,49) [-1,75; 0,16]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	46 -1,43 (0,55) [-2,51; -0,35]	46 -1,43 (0,55) [-2,51; -0,35]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	33 -0,83 (0,64) [-2,10; 0,43]	33 -0,83 (0,64) [-2,10; 0,43]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	27 -0,96 (0,72) [-2,38; 0,47]	27 -0,96 (0,72) [-2,38; 0,47]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	21 -1,02 (0,81) [-2,62; 0,57]	21 -1,02 (0,81) [-2,62; 0,57]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	19	19
<b>PWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,62 (0,88)	-0,62 (0,88)
[95 %-KI]	[-2,35; 1,10]	[-2,35; 1,10]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss.		
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SE: Standardfehler.		
Quelle:(42, 43)		

Über den Studienverlauf zeigte sich eine geringe Abnahme des körperlichen Wohlbefindens, welche sich über den Verlauf der Zyklen unter Loncastuximab tesirin stabilisierte (siehe Tabelle 4-63).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 44 und Abbildung 45).

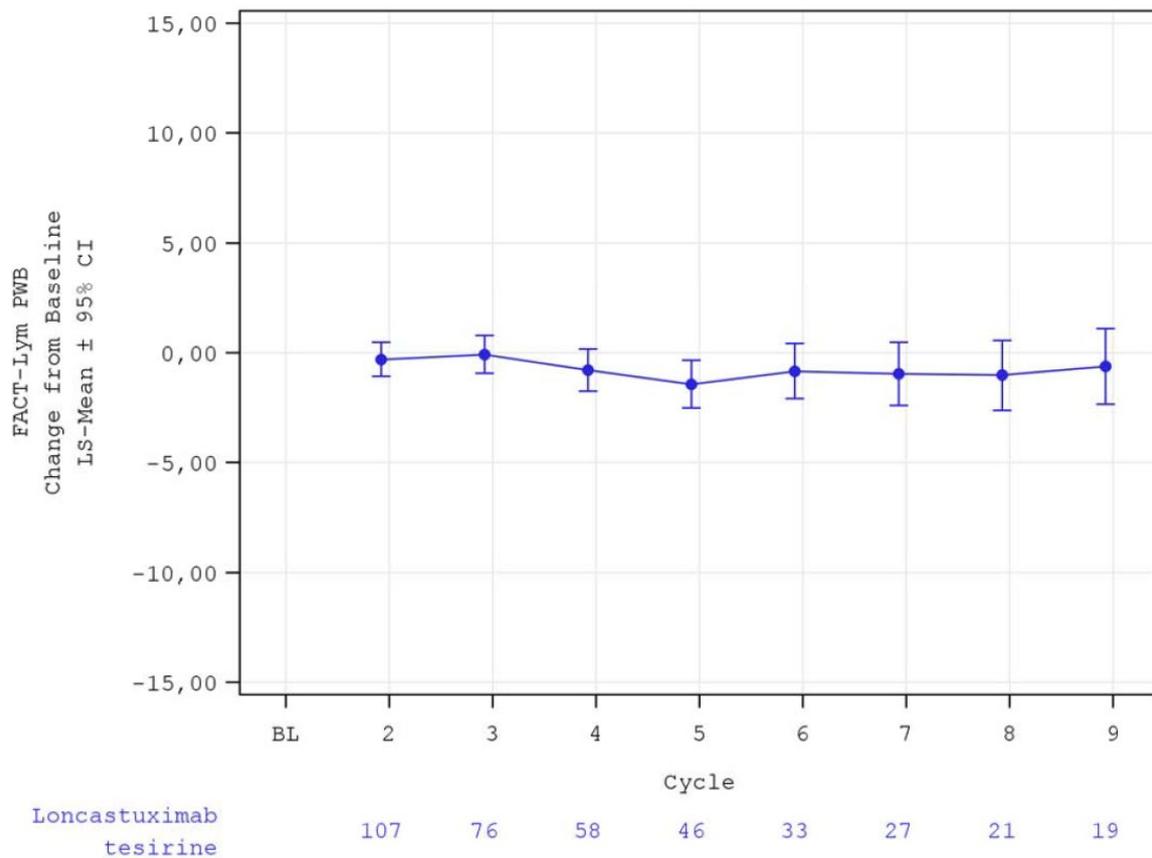


Abbildung 44: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

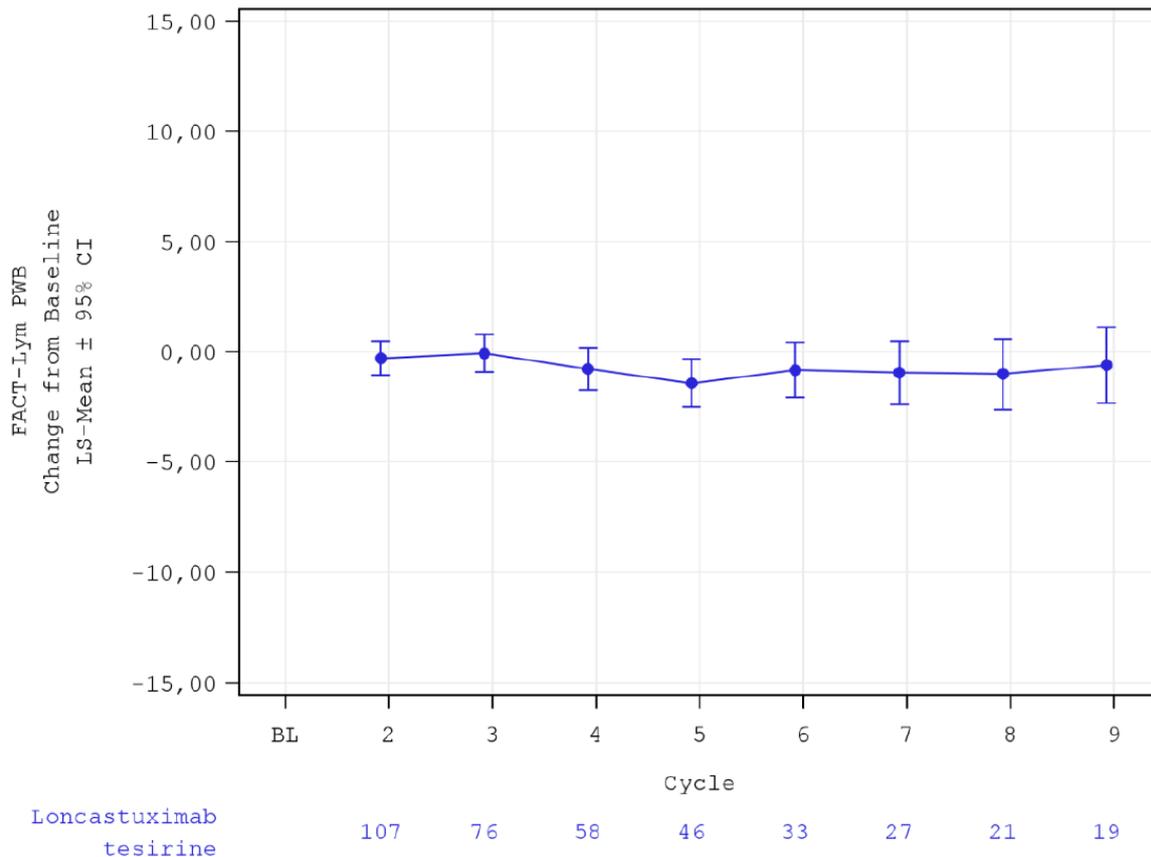


Abbildung 45: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Körperliches Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	111	111
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,26 (0,47)	-0,26 (0,47)
[95 %-KI]	[-1,19; 0,67]	[-1,19; 0,67]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	79	79
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,71 (0,52)	-0,71 (0,52)
[95 %-KI]	[-1,74; 0,31]	[-1,74; 0,31]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	61	61
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,52 (0,59)	-0,52 (0,59)
[95 %-KI]	[-1,68; 0,63]	[-1,68; 0,63]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	47	47
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-1,84 (0,67)	-1,84 (0,67)
[95 %-KI]	[-3,16; -0,52]	[-3,16; -0,52]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	34	34
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,76 (0,78)	-0,76 (0,78)
[95 %-KI]	[-2,30; 0,77]	[-2,30; 0,77]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	29	29
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,97 (0,87)	-0,97 (0,87)
[95 %-KI]	[-2,68; 0,74]	[-2,68; 0,74]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	22	22
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-0,49 (0,98)	-0,49 (0,98)
[95 %-KI]	[-2,41; 1,44]	[-2,41; 1,44]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>SWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,87 (1,05) [-3,94; 0,20]	-1,87 (1,05) [-3,94; 0,20]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden. Quelle:(42, 43)		

Über den Studienverlauf ergab sich eine leichte Abnahme des sozialen/familiären Wohlbefindens unter Loncastuximab tesirin, wobei die Veränderung gegenüber Studienbeginn über den Verlauf der Zyklen als relativ stabil betrachtet werden kann (siehe Tabelle 4-64).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 46 und Abbildung 47).

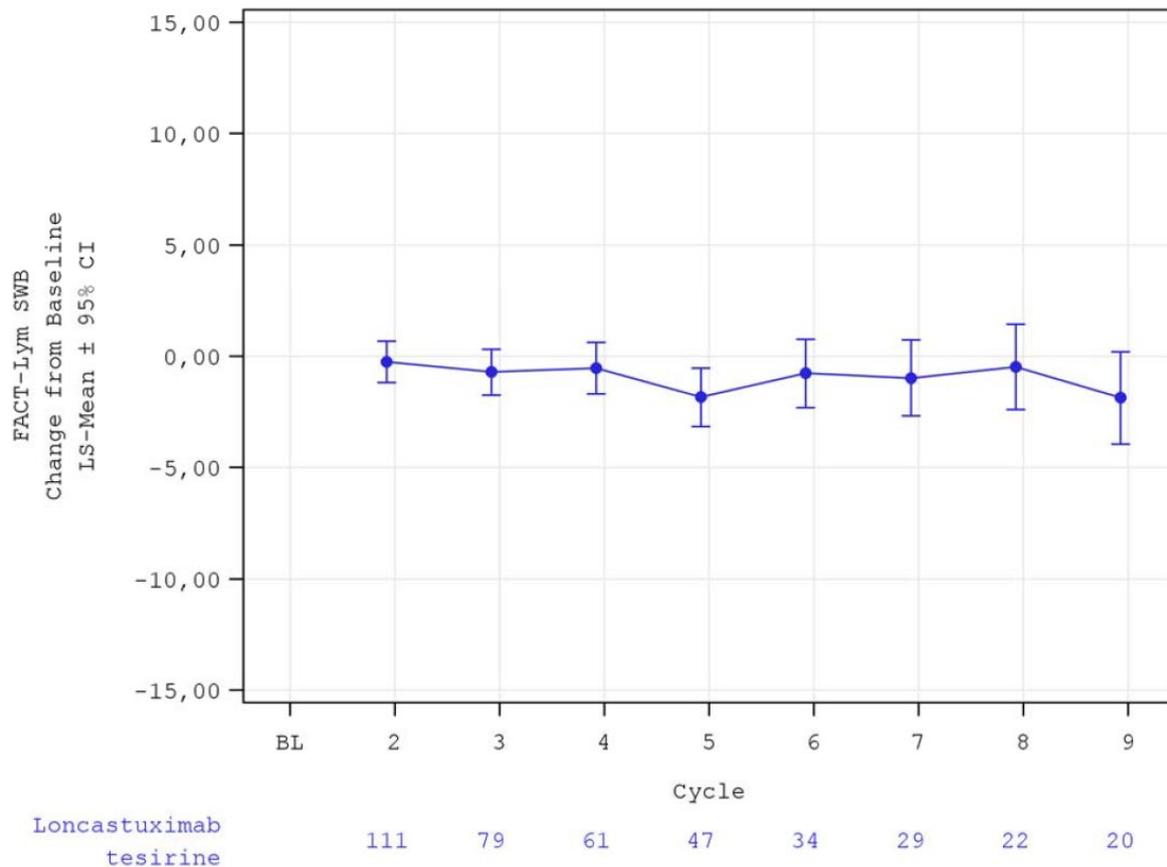


Abbildung 46: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

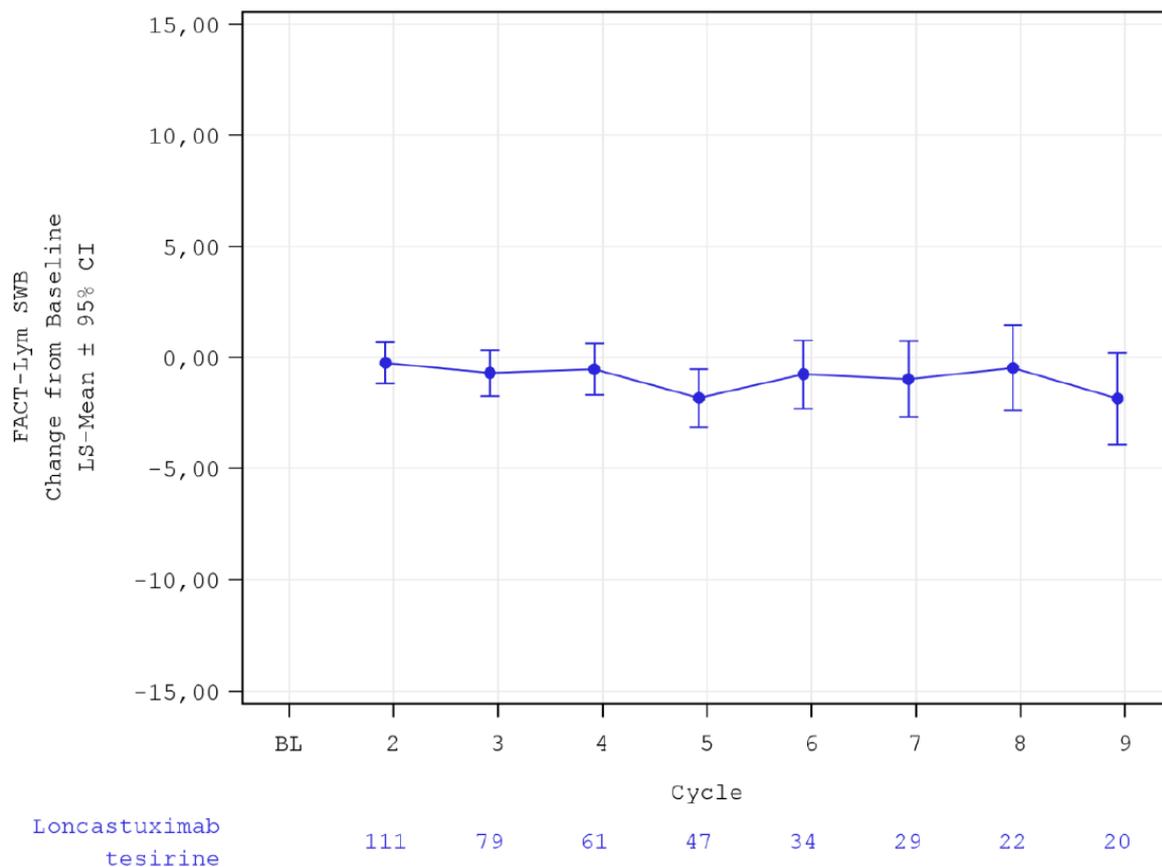


Abbildung 47: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Soziales/Familiäres Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	108  0,46 (0,32) [-0,17; 1,08]	108  0,46 (0,32) [-0,17; 1,08]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	75  0,73 (0,36) [0,03; 1,43]	75  0,73 (0,36) [0,03; 1,43]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	59  1,15 (0,40) [0,37; 1,94]	59  1,15 (0,40) [0,37; 1,94]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	45  0,67 (0,46) [-0,23; 1,57]	45  0,67 (0,46) [-0,23; 1,57]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	34  0,31 (0,53) [-0,72; 1,35]	34  0,31 (0,53) [-0,72; 1,35]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	28  0,83 (0,59) [-0,33; 1,99]	28  0,83 (0,59) [-0,33; 1,99]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	22  0,55 (0,66) [-0,74; 1,84]	22  0,55 (0,66) [-0,74; 1,84]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>EWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	1,86 (0,71)	1,86 (0,71)
[95 %-KI]	[0,47; 3,24]	[0,47; 3,24]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss.		
EWB: Emotionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler.		
Quelle: (42, 43)		

Für das emotionale Wohlbefinden zeigte sich über den Verlauf bis Zyklus 9 Tag 1 ein Erhalt mit einer Tendenz zur Verbesserung der Lebensqualität (siehe Tabelle 4-65).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 48 und Abbildung 49).

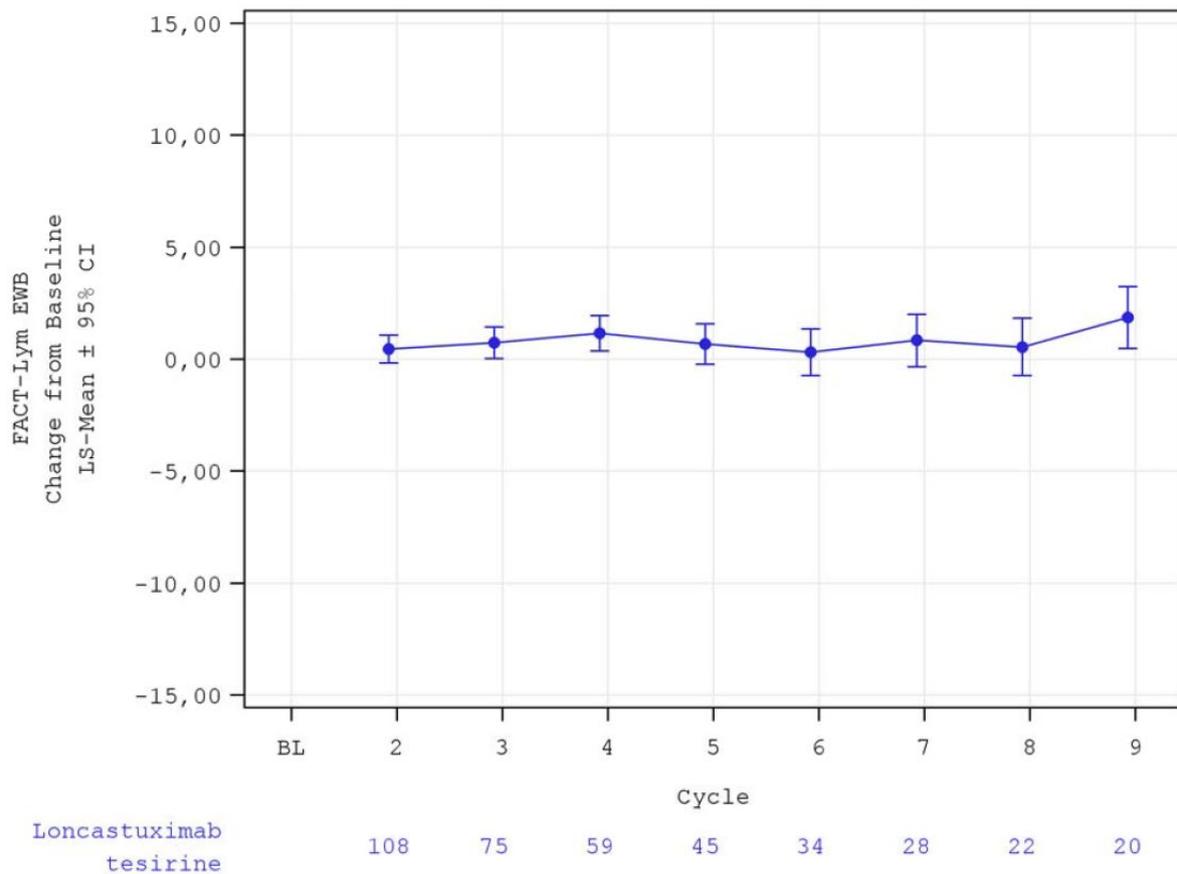


Abbildung 48: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

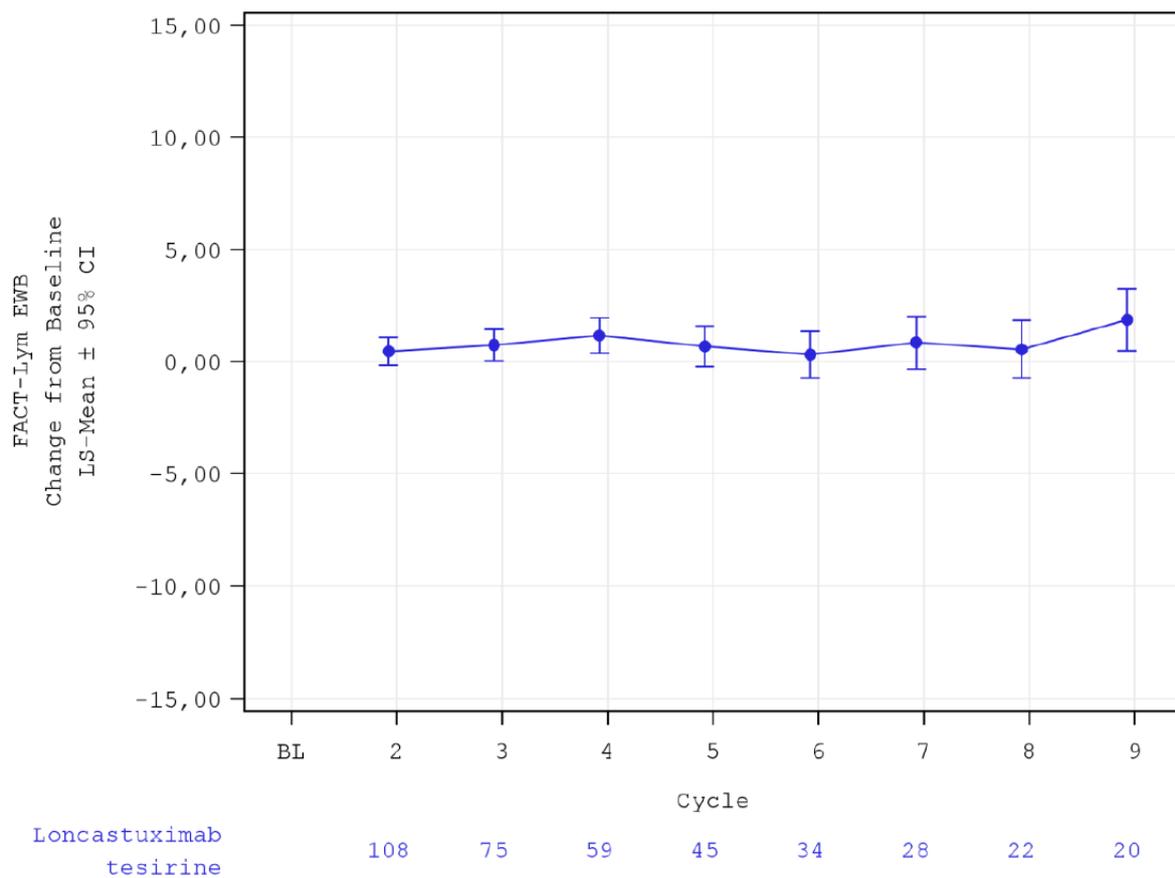


Abbildung 49: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Emotionales Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	110 0,09 (0,53) [-0,95; 1,13]	110 0,09 (0,53) [-0,95; 1,13]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	76 -0,01 (0,57) [-1,14; 1,12]	76 -0,01 (0,57) [-1,14; 1,12]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	61 0,57 (0,63) [-0,68; 1,81]	61 0,57 (0,63) [-0,68; 1,81]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	45 -0,82 (0,72) [-2,24; 0,60]	45 -0,82 (0,72) [-2,24; 0,60]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	34 0,15 (0,83) [-1,48; 1,79]	34 0,15 (0,83) [-1,48; 1,79]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	29 -0,82 (0,93) [-2,64; 1,00]	29 -0,82 (0,93) [-2,64; 1,00]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	22 -1,12 (1,04) [-3,16; 0,93]	22 -1,12 (1,04) [-3,16; 0,93]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>FWB</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,30 (1,13) [-3,51; 0,92]	-1,30 (1,13) [-3,51; 0,92]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss. FWB: Funktionelles Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler. Quelle: (42, 43)		

Der Verlauf der Kurve zum funktionellen Wohlbefinden war bis Zyklus 4 Tag 1 stabil und nahm nachfolgend bis Zyklus 9 Tag 1 geringfügig ab (siehe Tabelle 4-66).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 50 und Abbildung 51).

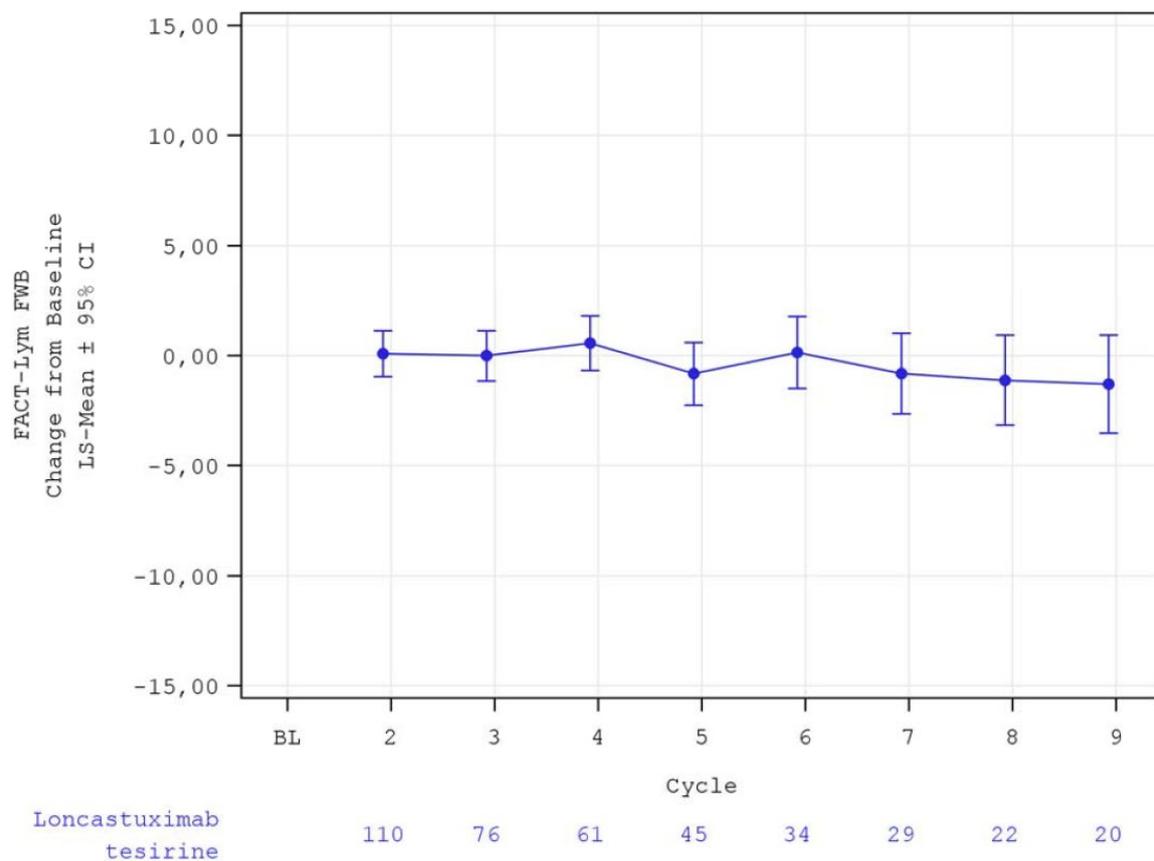


Abbildung 50: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

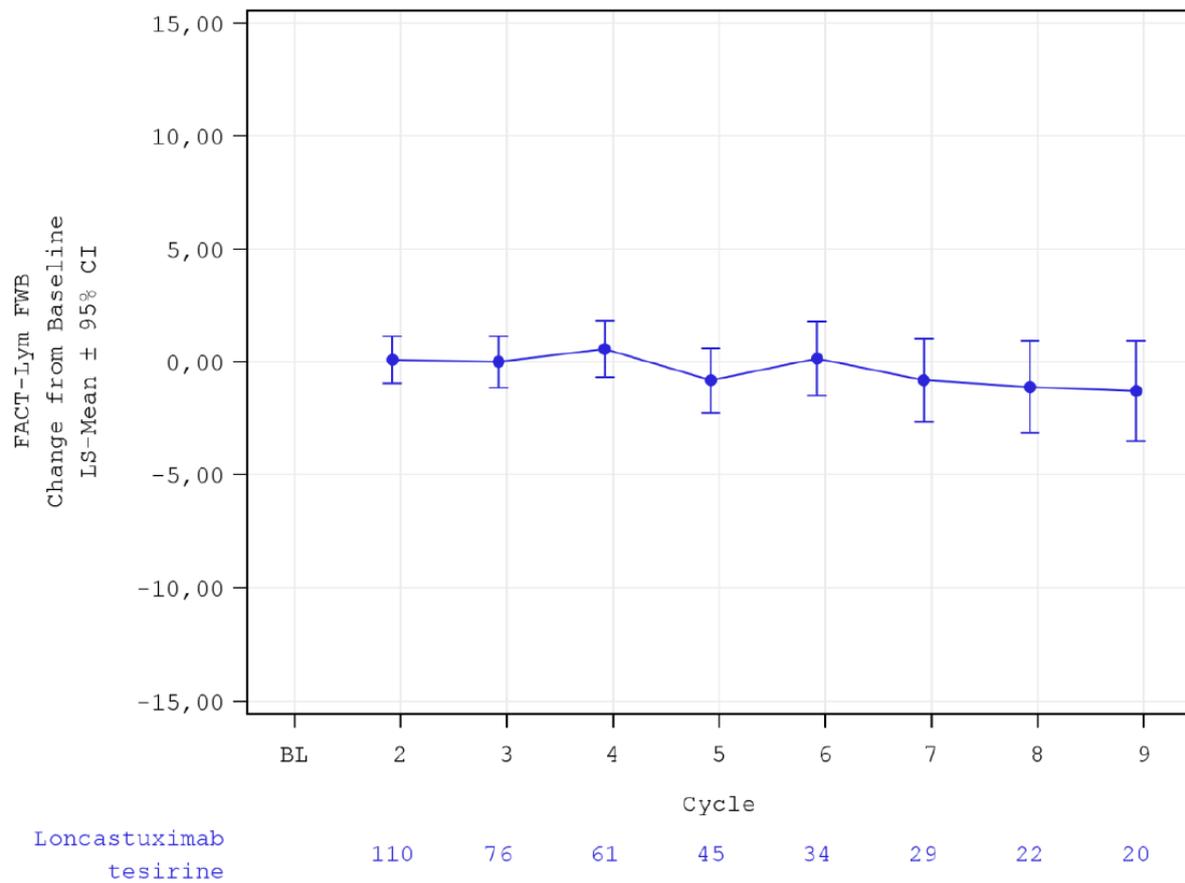


Abbildung 51: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Funktionelles Wohlbefinden gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Lymphom Subskala“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	110  0,81 (0,67) [-0,51; 2,12]	110  0,81 (0,67) [-0,51; 2,12]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	78  1,27 (0,73) [-0,17; 2,71]	78  1,27 (0,73) [-0,17; 2,71]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	60  2,35 (0,82) [0,74; 3,96]	60  2,35 (0,82) [0,74; 3,96]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	47  0,28 (0,93) [-1,54; 2,10]	47  0,28 (0,93) [-1,54; 2,10]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	33  0,92 (1,09) [-1,22; 3,06]	33  0,92 (1,09) [-1,22; 3,06]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	29  -0,09 (1,20) [-2,45; 2,28]	29  -0,09 (1,20) [-2,45; 2,28]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	22  0,23 (1,35) [-2,43; 2,89]	22  0,23 (1,35) [-2,43; 2,89]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>LymS</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,43 (1,46) [-2,44; 3,30]	0,43 (1,46) [-2,44; 3,30]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss. KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LymS: Lymphom Subskala; SE: Standardfehler. Quelle: (42, 43)		

Für die Lymphom-Subskala zeigte sich mit Ausnahme des Zyklus 7 Tag 1 jeweils eine positive Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn unter Loncastuximab tesirin (siehe Tabelle 4-67).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – Lymphom Subskala in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 52 und Abbildung 53).

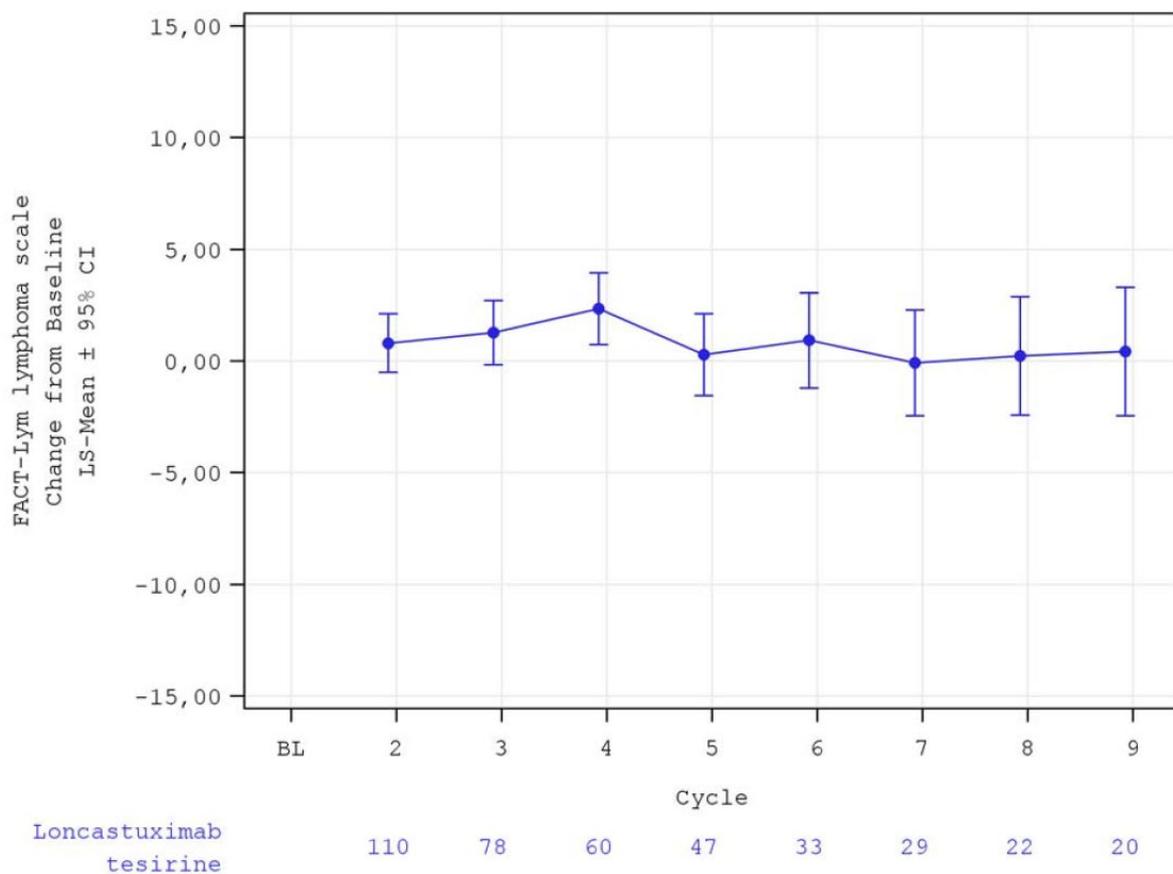


Abbildung 52: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Subskala gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

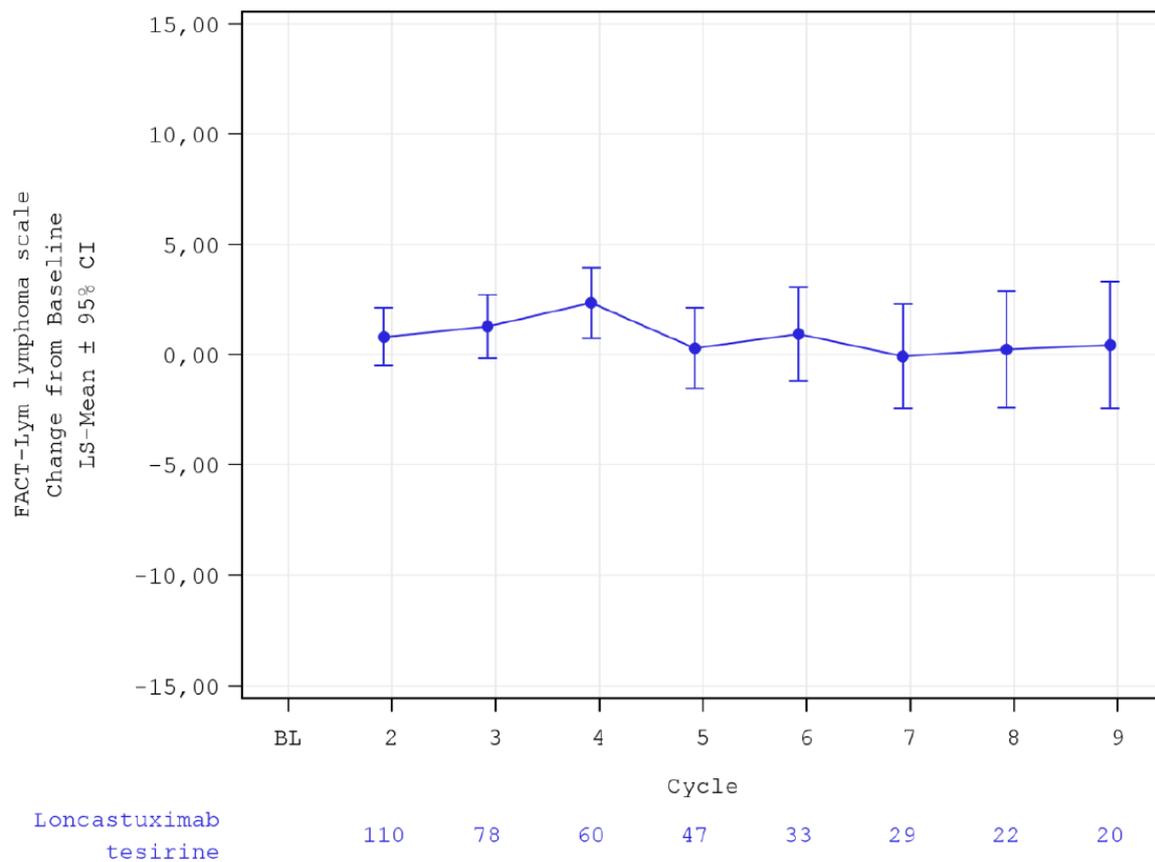


Abbildung 53: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Subskala gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – Lymphom TOI“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	105  0,41 (1,31) [-2,18; 3,00]	105  0,41 (1,31) [-2,18; 3,00]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	73  0,32 (1,42) [-2,48; 3,11]	73  0,32 (1,42) [-2,48; 3,11]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	58  2,13 (1,55) [-0,93; 5,19]	58  2,13 (1,55) [-0,93; 5,19]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	43  -1,96 (1,77) [-5,44; 1,51]	43  -1,96 (1,77) [-5,44; 1,51]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	32  0,42 (2,03) [-3,58; 4,41]	32  0,42 (2,03) [-3,58; 4,41]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	28  -2,38 (2,25) [-6,81; 2,06]	28  -2,38 (2,25) [-6,81; 2,06]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b> Anzahl Patienten in der Auswertung – N <b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	21  -1,98 (2,53) [-6,96; 3,01]	21  -1,98 (2,53) [-6,96; 3,01]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>Lymphom TOI</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE)	-1,08 (2,72)	-1,08 (2,72)
[95 %-KI]	[-6,44; 4,28]	[-6,44; 4,28]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss.		
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index.		
Quelle: (42, 43)		

Für den graphischen Verlauf zum Lymphom TOI konnte nach einem leichten Anstieg bis Zyklus 3 Tag 1 eine Abnahme im TOI im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden. Die Kurve zeigt zu den jeweiligen Zyklen eine große Spannweite anhand des 95 %-KI (siehe Tabelle 4-68).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – Lymphom TOI in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 54 und Abbildung 55).

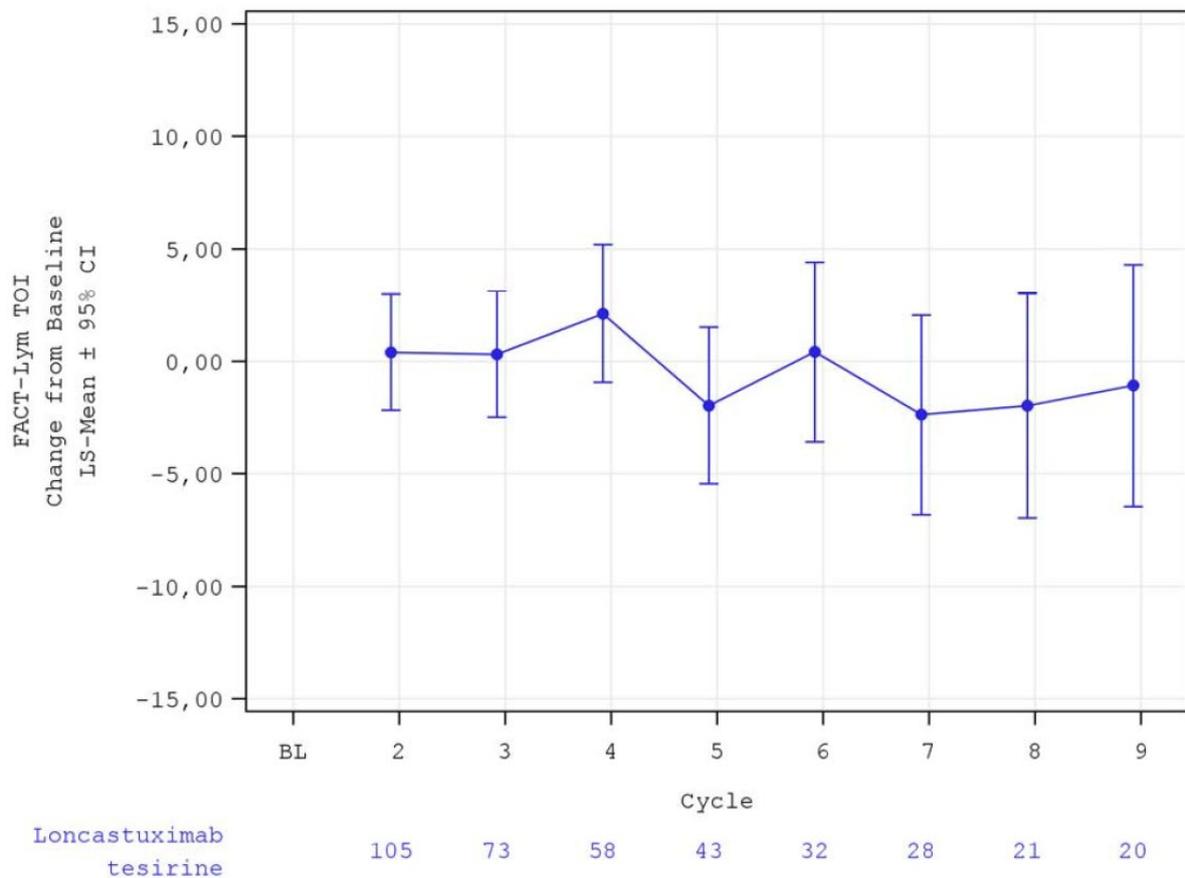


Abbildung 54: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Trial Outcome Index gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

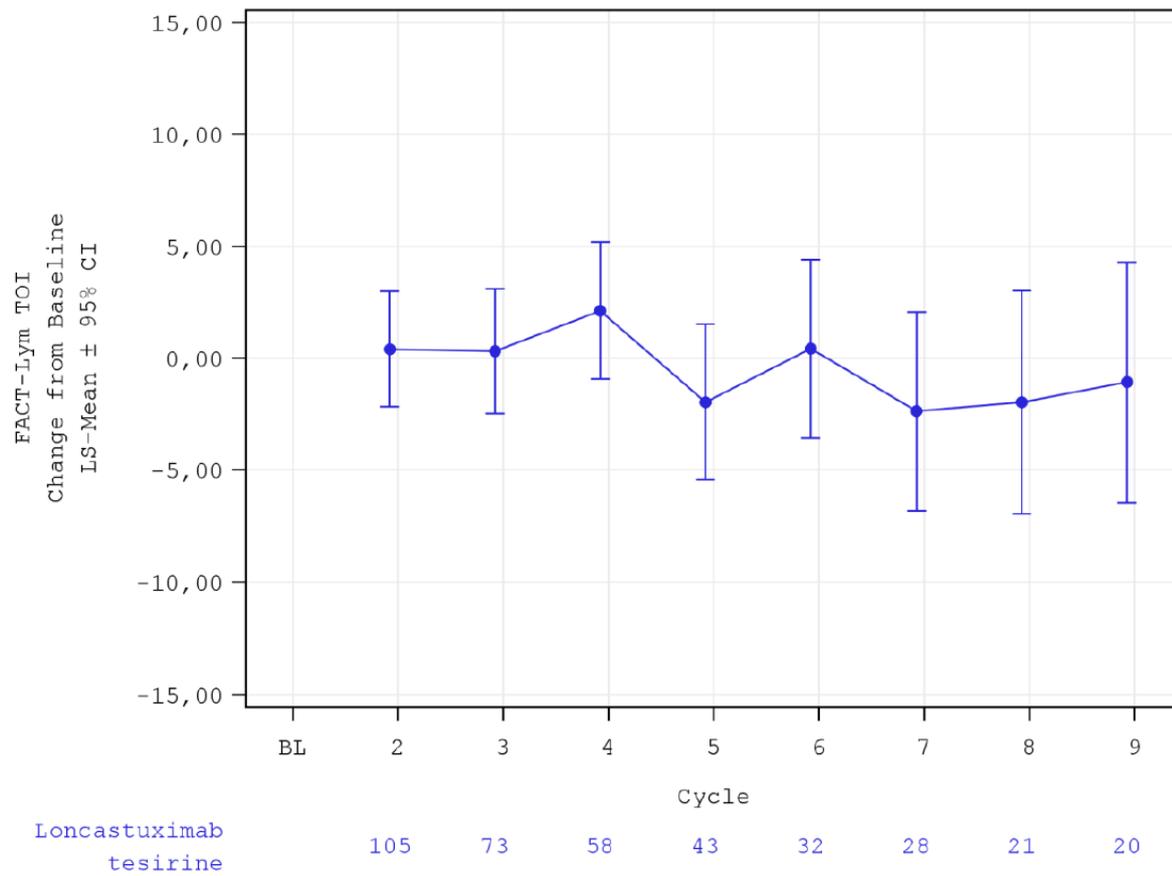


Abbildung 55: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – Lymphom Trial Outcome Index gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	106	106
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,10 (1,21) [-2,29; 2,48]	0,10 (1,21) [-2,29; 2,48]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	74	74
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-0,74 (1,32) [-3,33; 1,86]	-0,74 (1,32) [-3,33; 1,86]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	58	58
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,49 (1,46) [-2,38; 3,35]	0,49 (1,46) [-2,38; 3,35]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	43	43
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-3,06 (1,67) [-6,34; 0,22]	-3,06 (1,67) [-6,34; 0,22]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	33	33
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,15 (1,91) [-4,91; 2,61]	-1,15 (1,91) [-4,91; 2,61]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	27	27
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,77 (2,16) [-6,02; 2,47]	-1,77 (2,16) [-6,02; 2,47]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	21	21
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,81 (2,41) [-6,55; 2,94]	-1,81 (2,41) [-6,55; 2,94]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	19	19
<b>FACT-G Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,49 (2,62) [-6,64; 3,66]	-1,49 (2,62) [-6,64; 3,66]
<p>Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss.</p> <p>FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler.</p> <p>Quelle: (42, 43)</p>		

Für den FACT-G Gesamtscore zeigt sich bis Zyklus 9 Tag 1 insgesamt eine leichte Verschlechterung über den Verlauf im Vergleich zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-69).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 56 und Abbildung 57).

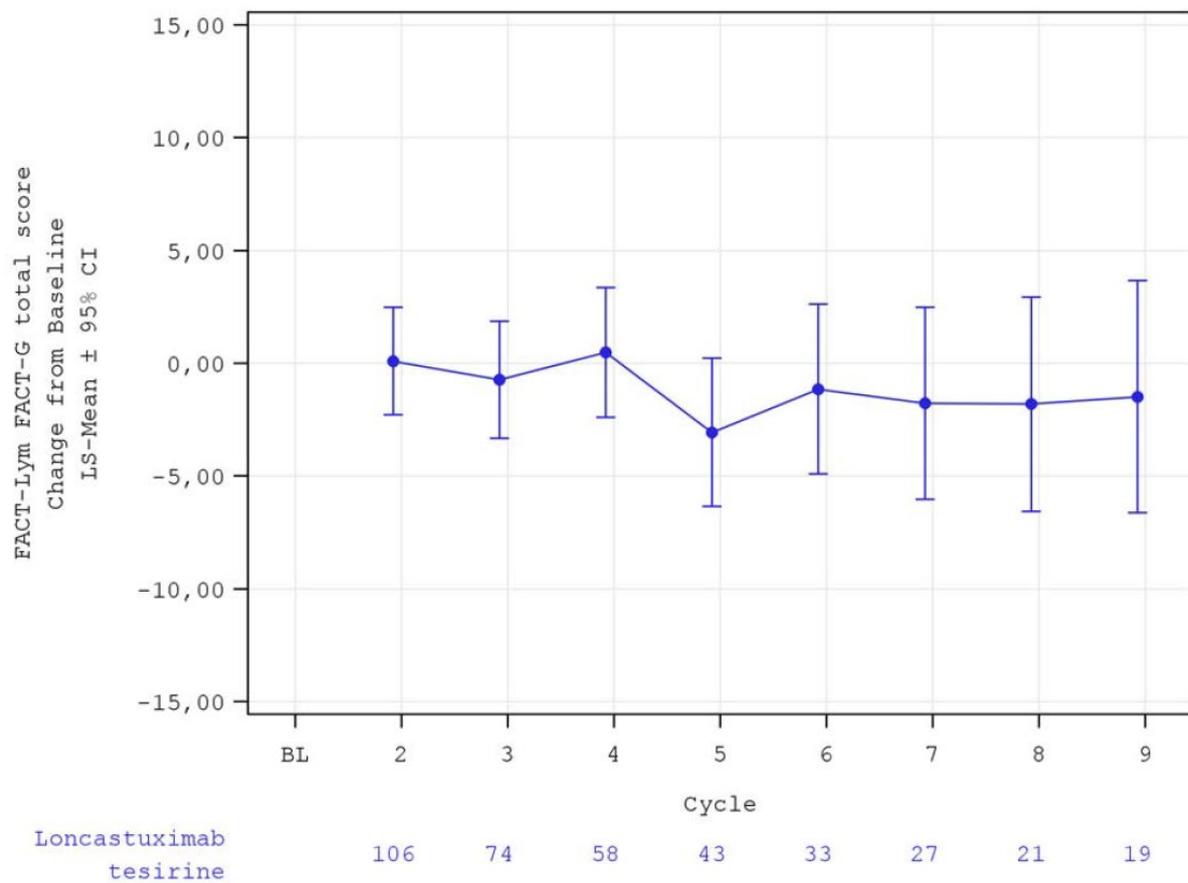


Abbildung 56: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

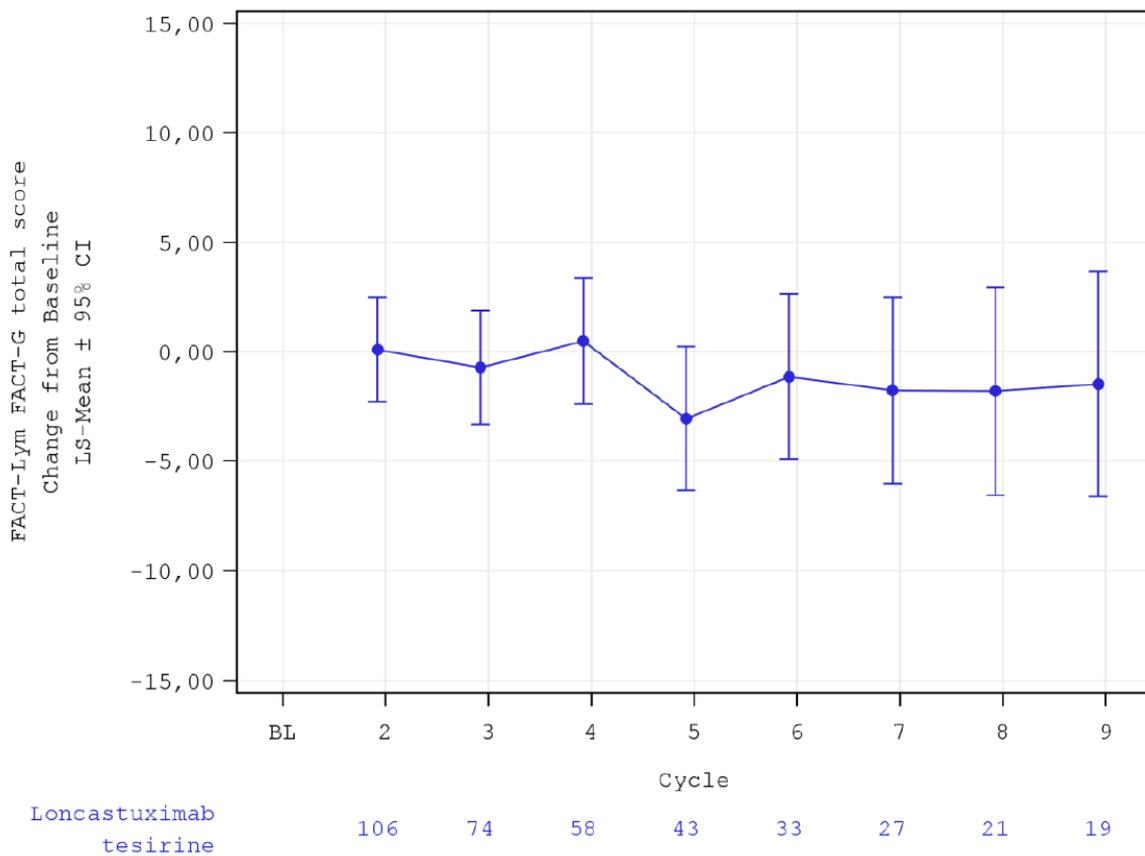


Abbildung 57: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-G Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	106	106
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,52 (1,65) [-2,74; 3,77]	0,52 (1,65) [-2,74; 3,77]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	74	74
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-0,08 (1,79) [-3,61; 3,44]	-0,08 (1,79) [-3,61; 3,44]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	59	59
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	2,06 (1,96) [-1,81; 5,93]	2,06 (1,96) [-1,81; 5,93]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	43	43
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-3,27 (2,24) [-7,69; 1,15]	-3,27 (2,24) [-7,69; 1,15]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	33	33
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-0,14 (2,57) [-5,20; 4,91]	-0,14 (2,57) [-5,20; 4,91]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	28	28
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-2,82 (2,87) [-8,47; 2,84]	-2,82 (2,87) [-8,47; 2,84]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	22	22
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,66 (3,20) [-7,96; 4,64]	-1,66 (3,20) [-7,96; 4,64]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	20	20
<b>FACT-Lymphom Gesamtscore</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	-1,24 (3,47) [-8,06; 5,58]	-1,24 (3,47) [-8,06; 5,58]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss. FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SE: Standardfehler. Quelle: (42, 43)		

Für den graphischen Verlauf zum FACT-Lymphom Gesamtscore konnte nach einem leichten Anstieg bis Zyklus 3 Tag 1 eine Abnahme im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden. Die Kurve zeigt zu den jeweiligen Zyklen eine große Spannweite anhand des 95 %-K (siehe Tabelle 4-70).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore in der Studie LOTIS-2 befinden sich nachfolgend (siehe Abbildung 58 und Abbildung 59).

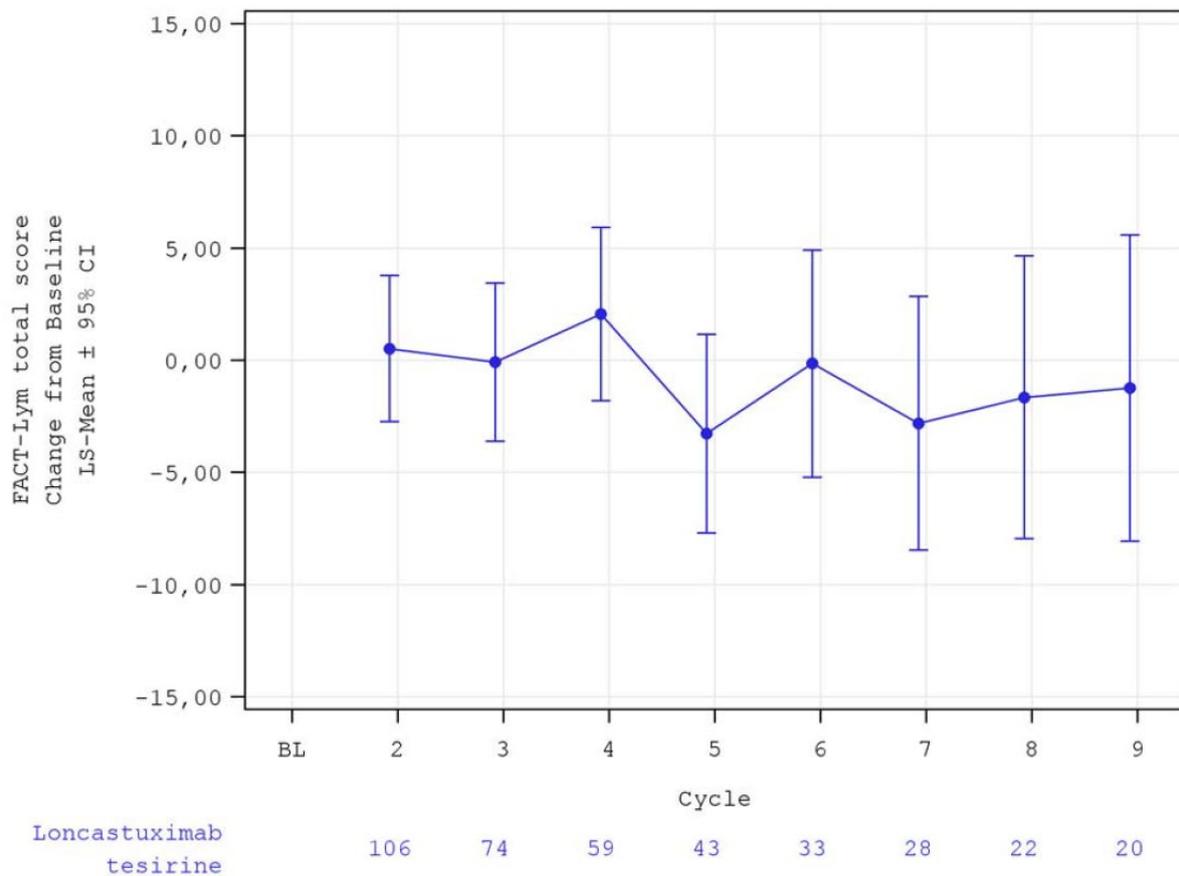


Abbildung 58: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

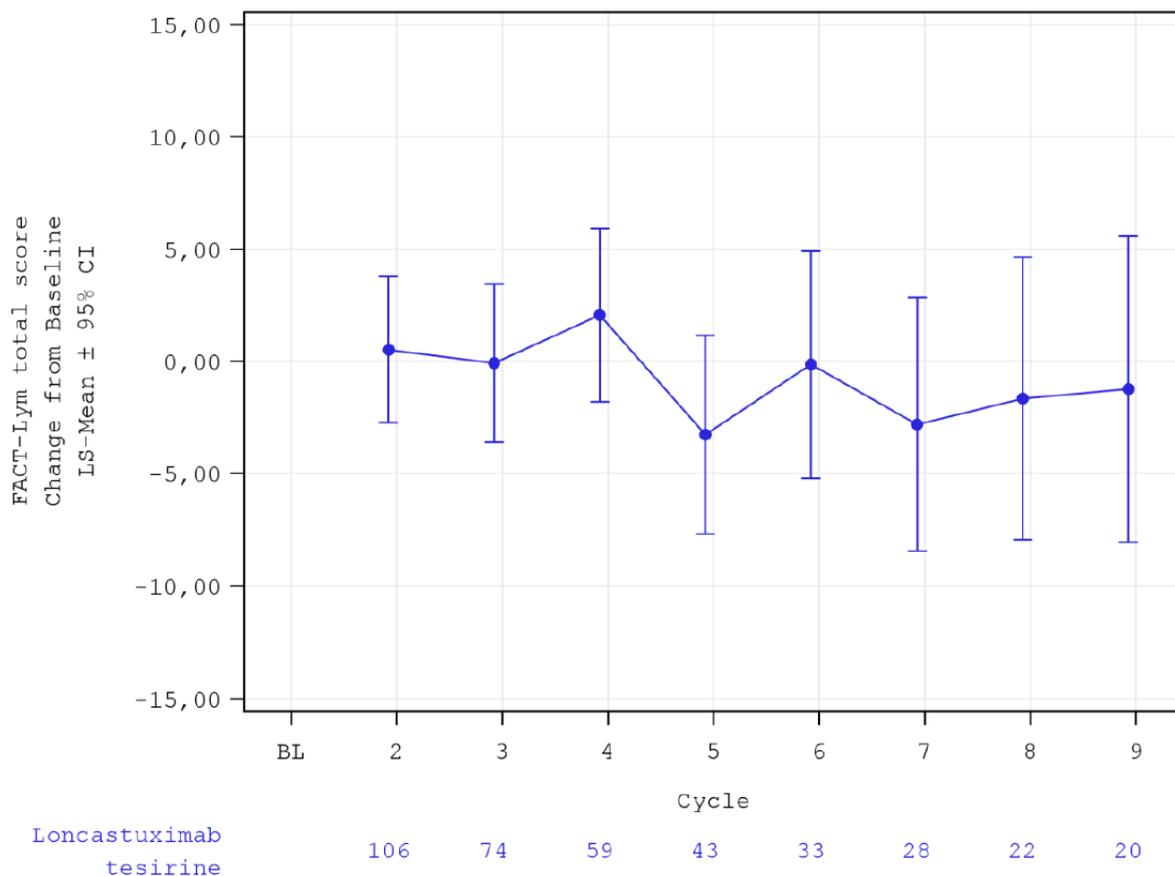


Abbildung 59: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-Lym – FACT-Lymphom Gesamtscore gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.4 Endpunkte zur Sicherheit – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Alle TEAE wurden unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten bis 30 Tage nach der letzten Loncastuximab tesirin-Dosis oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher eintrat, erfasst und definiert. UEs, die vor der ersten Dosis oder mehr als 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Dosis oder nach Beginn einer neuen Krebstherapie/eines neuen Eingriffs eintraten, wurden nicht als TEAE gewertet. Andere UEs (d. h. solche, die vor der ersten Dosis oder mehr als 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Dosis oder nach Beginn einer neuen Krebstherapie/eines neuen Eingriffs eintraten), wurden nicht als TEAE bezeichnet.</p> <p>Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 kodiert und die Einteilung nach Häufigkeit und Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.0 vorgenommen.</p> <p>Schwerwiegende TEAE waren definiert als jedes TEAE, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führte,</li> <li>• lebensbedrohlich war,</li> <li>• einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte,</li> <li>• zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führte,</li> <li>• eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler nach sich zog,</li> <li>• ein wichtiges medizinisches Ereignis war, welches die vorstehenden Kriterien nicht erfüllte, aber nach angemessenem medizinischem Urteilsvermögen den Patienten gefährdete oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich machte, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Folgende Analysen zu den UEs werden im vorliegenden Dossier für die Studie LOTIS-2 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse</li> <li>• Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) ohne Progressionsereignisse</li> <li>• Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse</li> <li>• Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</li> <li>• UE nach SOC und PT, die bei <math>\geq 10</math> % der Patienten oder bei 10 Patienten und <math>\geq 1</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT, die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten oder bei 10 Patienten und <math>\geq 1</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</li> <li>• SUE nach SOC und PT, die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten oder bei 10 Patienten und <math>\geq 1</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</li> <li>• Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)</li> <li>• Gesamtrate AESI</li> </ul>

- Gesamtrate schwere AESI (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Gesamtrate SAESI

Das UE von besonderem Interesse „infusionsbedingte Reaktion“ ist gemäß der Ereignisse der nachfolgenden SOC definiert:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Übelkeit (PT)
- Erkrankungen des Immunsystems (SOC) – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (PT)
- Untersuchungen (SOC) – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT) und Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – geschwollenes Gesicht (PT) und Juckreiz (PT)
- Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC) – Erröten des Gesichts (PT)

Progressionsereignisse wurden definiert als jegliche PT, welche unmittelbar mit der Progression der Erkrankung im Zusammenhang standen. Möglicherweise neu auftretende Primärtumore anderer Lokalisationen, wie z. B. ein Adenokarzinom des Kolons, wurden nicht als direkt mit der Progression der Erkrankung im Zusammenhang stehend betrachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die nachfolgenden PT als Progressionsereignisse gewertet:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
  - Tod (PT)
  - Krankheitsprogression (PT)
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)
  - Krebschmerzen (PT)
  - DLBCL (PT)
  - Tumorblutung (PT)
  - Tumorschmerzen (PT)

#### Zensierung:

Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen, wurden frühestens zum Zeitpunkt der Rücknahme der Einwilligung, Lost-to-follow-up, Behandlungsende + 30 Tage, dem Datum des Datenschnitts oder dem Todesdatum zensiert.

#### Erhebungszeitpunkte:

Alle UEs/SUEs, unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin, wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten bis 30 Tage nach der letzten Loncastuximab tesirin-Dosis oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erfasst, je nachdem, was früher eintrat. Danach wurden nur noch mit Loncastuximab tesirin im Zusammenhang stehende SUE gemeldet, mit folgenden Ausnahmen:

1. Bei Patienten mit Therapieansprechen, die sich einer SZT unterzogen, wurden 180 Tage nach der Transplantation, unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin, folgende Informationen erfasst:
  - CTCAE Grad  $\geq 3$  UE basierend auf hepatischer Toxizität, venös-okklusive Erkrankung/sinusoidales Obstruktionssyndrom, Graft-versus-Host-Krankheit, infektiöse Komplikationen, verlängerte Zytopenie(n), und pulmonale Toxizität
  - SUEs
  - Tod
2. Bei Patienten, die sich einer CAR-T-Therapie nach dauerhaftem Abbruch der Loncastuximab tesirin-Behandlung unterzogen, wurden die folgenden Informationen bis 90 Tage nach CAR-T-Therapie unabhängig vom Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin erfasst:
  - CTCAE Grad  $\geq 3$  UE des Zytokinfreisetzungssyndroms, Enzephalopathie, Ödeme oder Ergüsse, Hautausschlag oder hepatische Toxizität

<ul style="list-style-type: none"> <li>• SUEs</li> <li>• Tod</li> </ul> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt UE (unter der Behandlung aufgetretene) wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, in welcher alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, ausgewertet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Es wurde eine Sensitivitätsanalyse der UE durchgeführt, in der ausschließlich Ereignisse gewertet wurden, die nicht unmittelbar mit einer Krankheitsprogression in Verbindung standen.</p>
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CAR-T: Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; TEAE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; SAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: (16)</p>

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 22.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der National Cancer Institut (NCI)-CTCAE-Kriterien Version 4.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) oder SUE. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population, in welcher alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt UE keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

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

**Gesamtraten an UE**

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>UE</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	143 (98,6)	143 (98,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	0,13 [0,07; 0,16]	0,13 [0,07; 0,16]
<b>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	141 (97,2)	141 (97,2)
Nicht schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	0,13 [0,07; 0,16]	0,13 [0,07; 0,16]
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	105 (72,4)	107 (73,8)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	1,48 [1,02; 2,43]	1,45 [0,95; 2,40]
<b>SUE</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	57 (39,3)	57 (39,3)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	6,44 [3,48; n. e.]	6,44 [3,48; n. e.]
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	34 (23,4)	36 (24,8)
UE, die zum Therapieabbruch führen in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	9,10 [6,01; n. e.]	9,10 [5,62; 19,38]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: (16, 42, 43)		

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 trat bei 98,6 % (143/145) der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf. Von diesen wiesen 141 Studienteilnehmer (97,2 %)

auch mindestens ein nicht schweres UE (CTCAE Grad  $< 3$ ) auf. Die Gesamtrate an UE sowie die nicht schweren UE (CTCAE Grad  $< 3$ ) traten mit medianen 0,13 Monaten (95 %-KI [0,07; 0,16]) früh unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin ein. Zudem hatten 72,4 % (105/145) der Studienteilnehmer mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  und 39,3 % (57/145) der Patienten wiesen mindestens ein SUE auf. Während ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  zeitnah nach der Einnahme der Intervention beobachtet werden konnte (Median: 1,48 Monate; 95 %-KI [1,02; 2,43]), trat ein SUE im Median erst nach 6,44 Monaten (95 %-KI [3,48; n. e.]) auf. Ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE wurde bei 23,4 % (34/145) der Patienten berichtet (Median: 9,10 Monate; 95 %-KI [6,01; n. e.]). Die jeweilige Kaplan-Meier Kurve kann der Abbildung 60 bis Abbildung 64 entnommen werden.

In Bezug auf den 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 zeigte sich mit 98,6 % (UE), 97,2 % (nicht schwere UE [CTCAE Grad  $< 3$ ]) sowie 39,3 % (SUE) eine identische Ereignisrate wie zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020. Auch die mediane Zeit bis zum Eintreten des jeweiligen UE war gleich. Hinsichtlich der schweren UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  (107/145; 73,8 %) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (36/145; 24,8 %), zeigten zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 jeweils insgesamt zwei Studienteilnehmer mehr mindestens ein Ereignis. Die Zeit bis zum medianen Eintreten des jeweiligen Ereignisses (schwere UE [CTCAE Grad  $\geq 3$ ]: mediane 1,45 Monate bzw. Abbruch aufgrund von UE: mediane 9,10 Monate) war vergleichbar zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020. Die jeweilige Kaplan-Meier Kurve kann der Abbildung 65 bis Abbildung 69 entnommen werden.

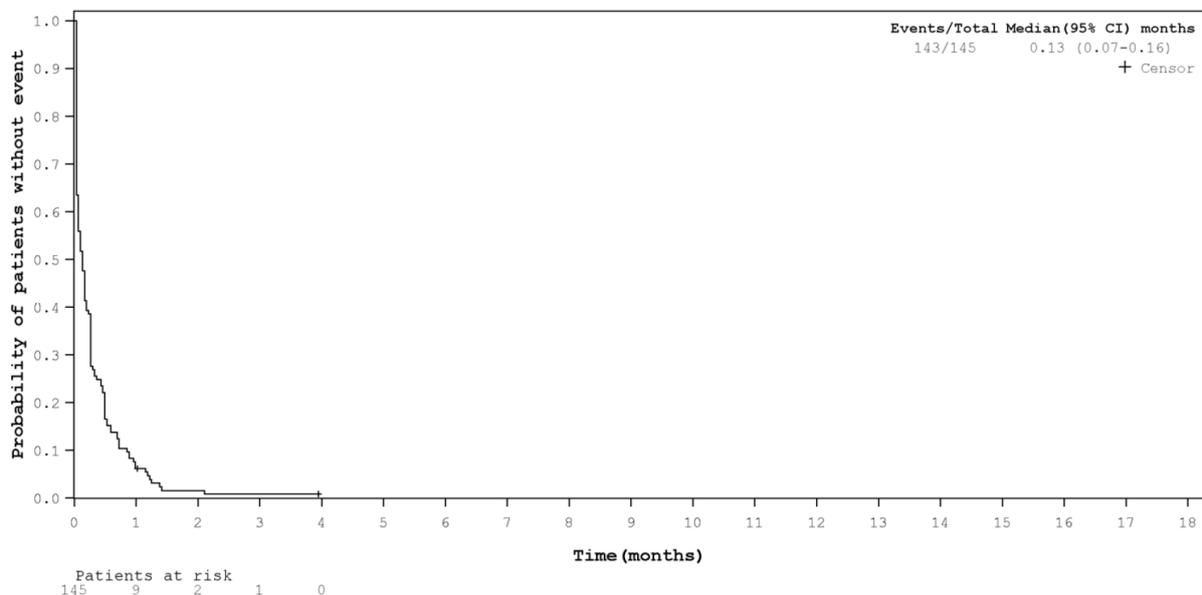


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve zu den UE (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

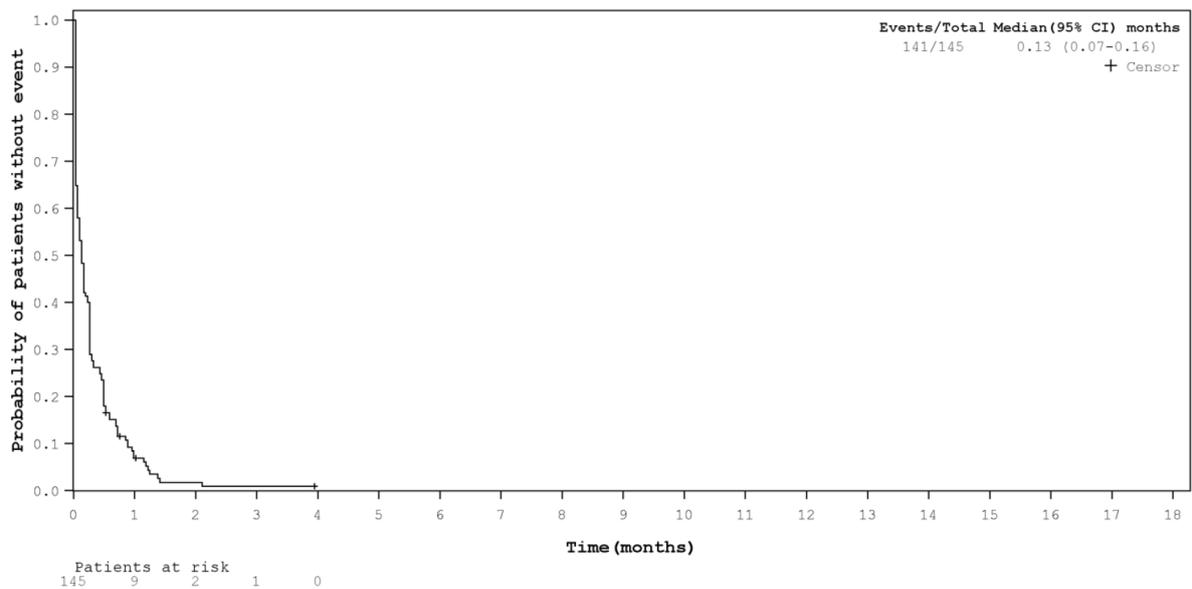


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

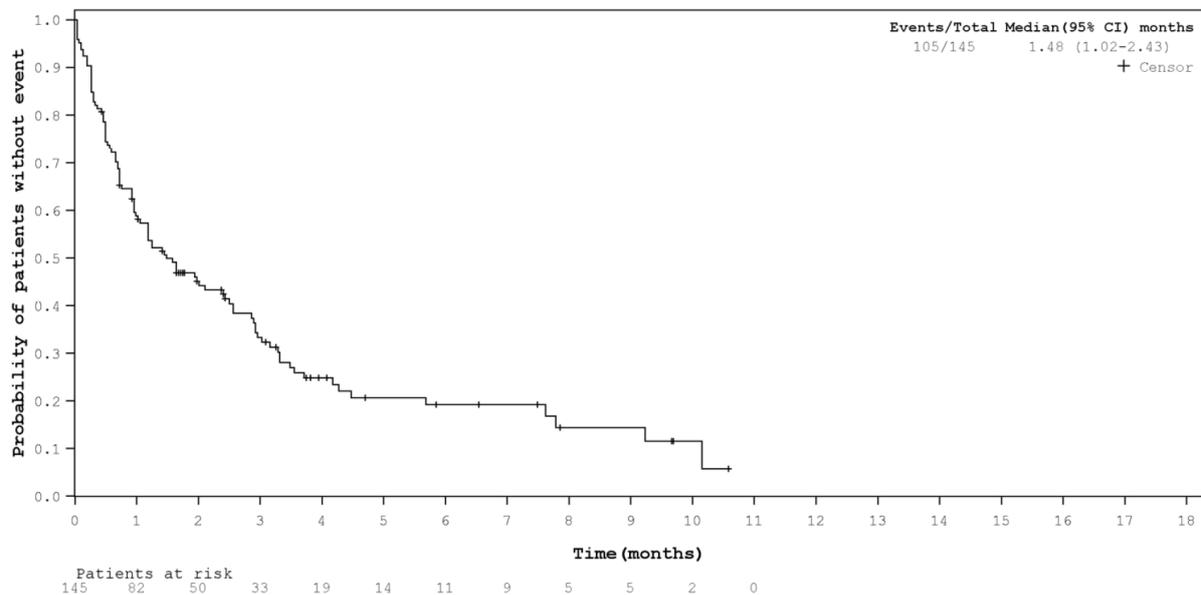


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

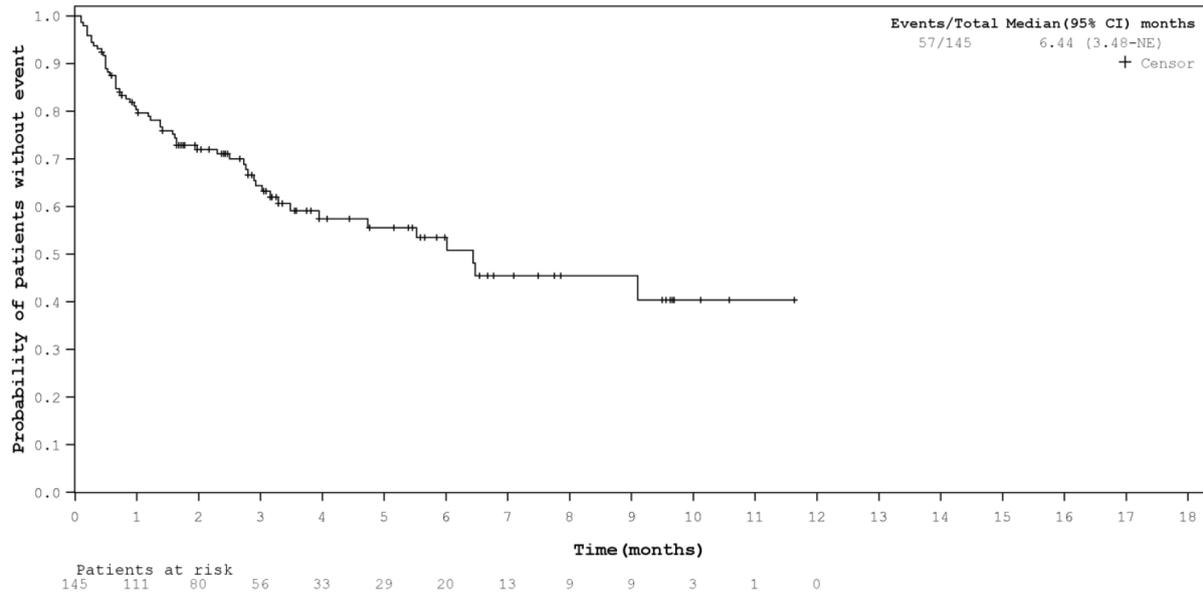


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (42)

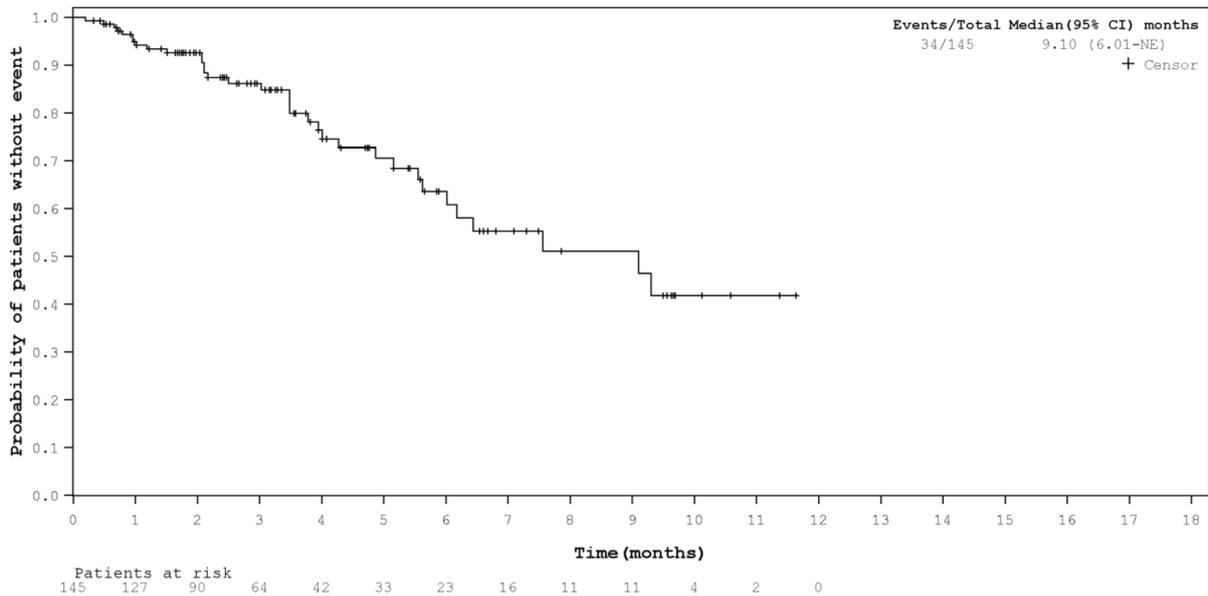


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve zu den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (42)

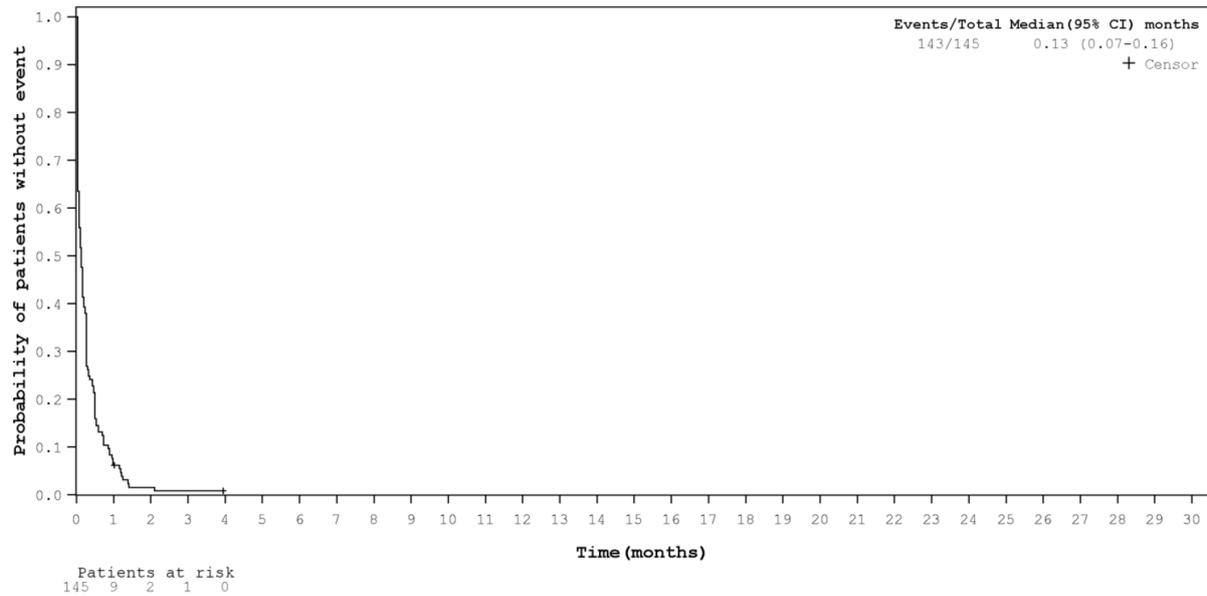


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve zu den UE (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

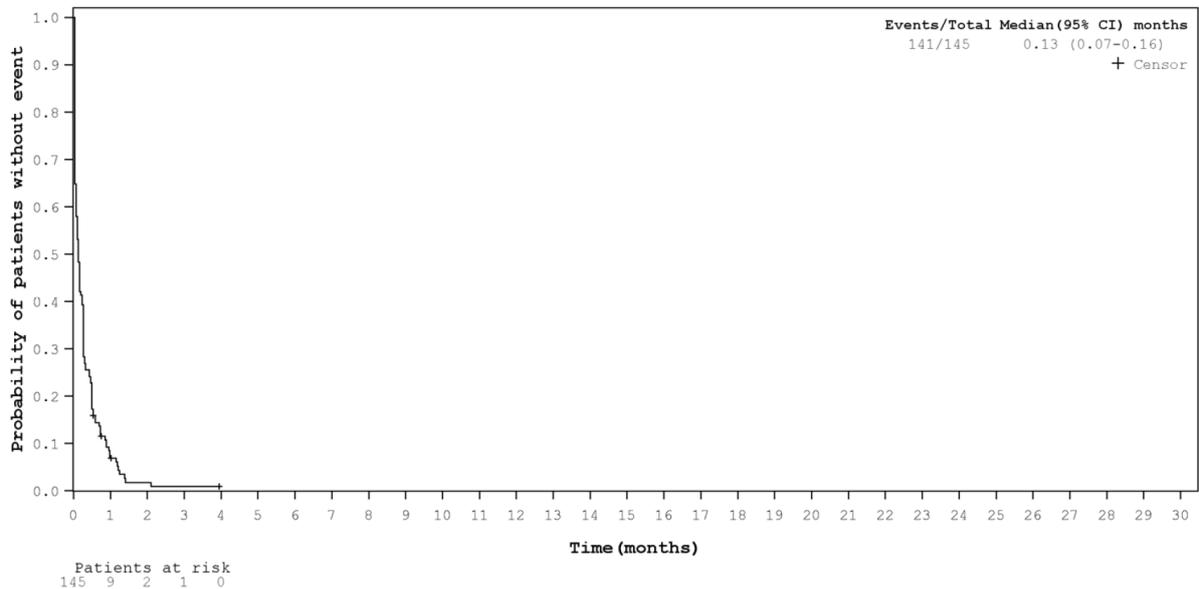


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

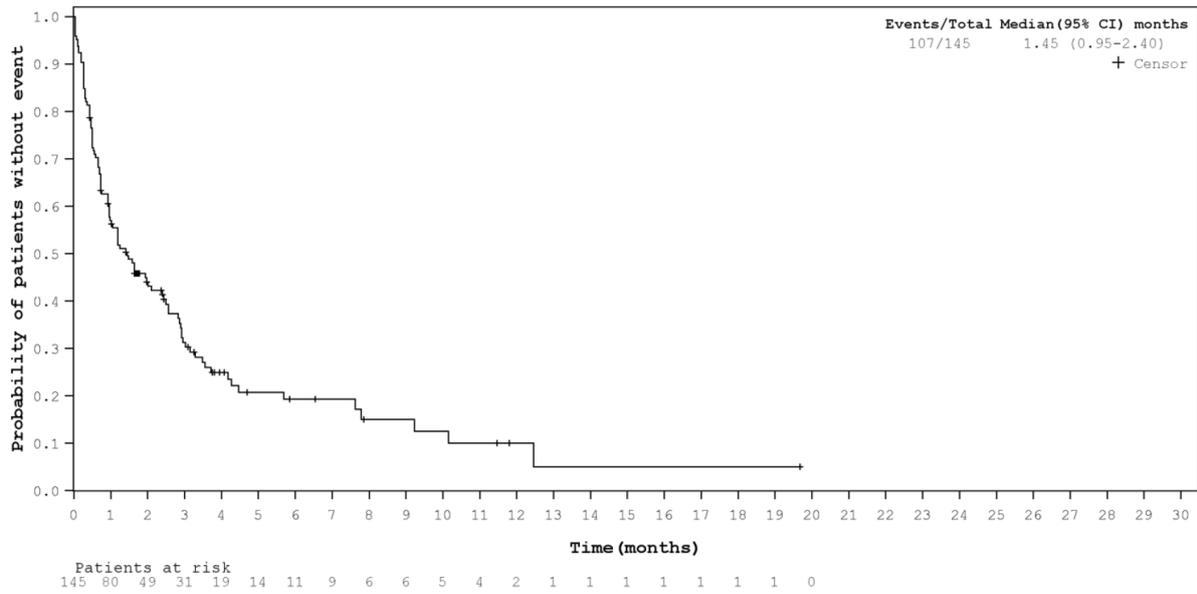


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

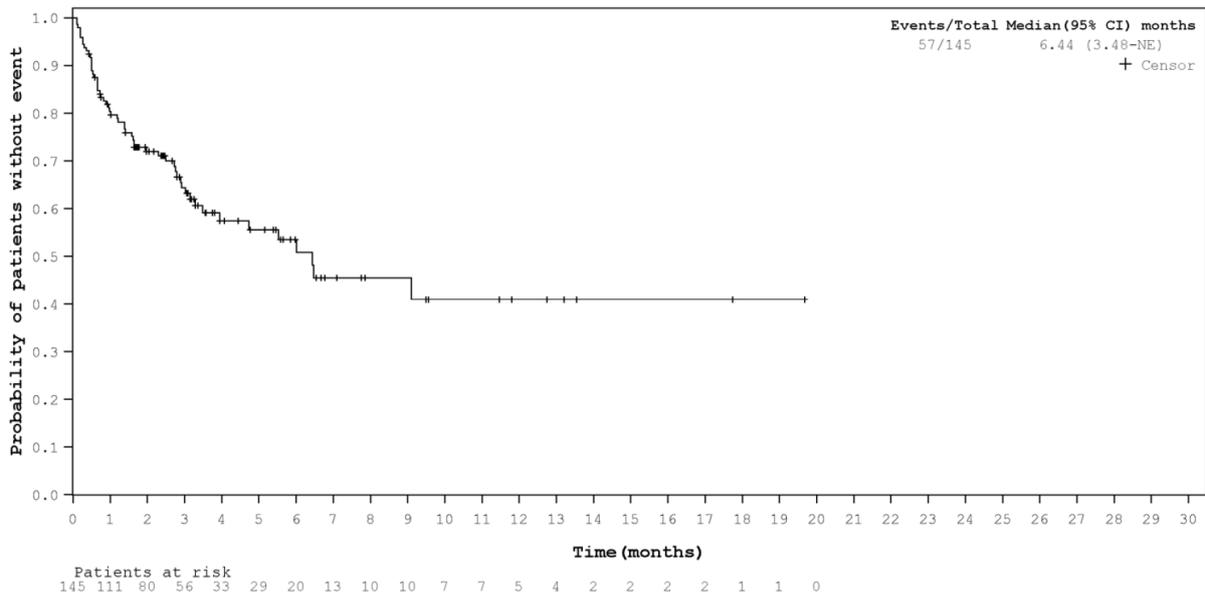


Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

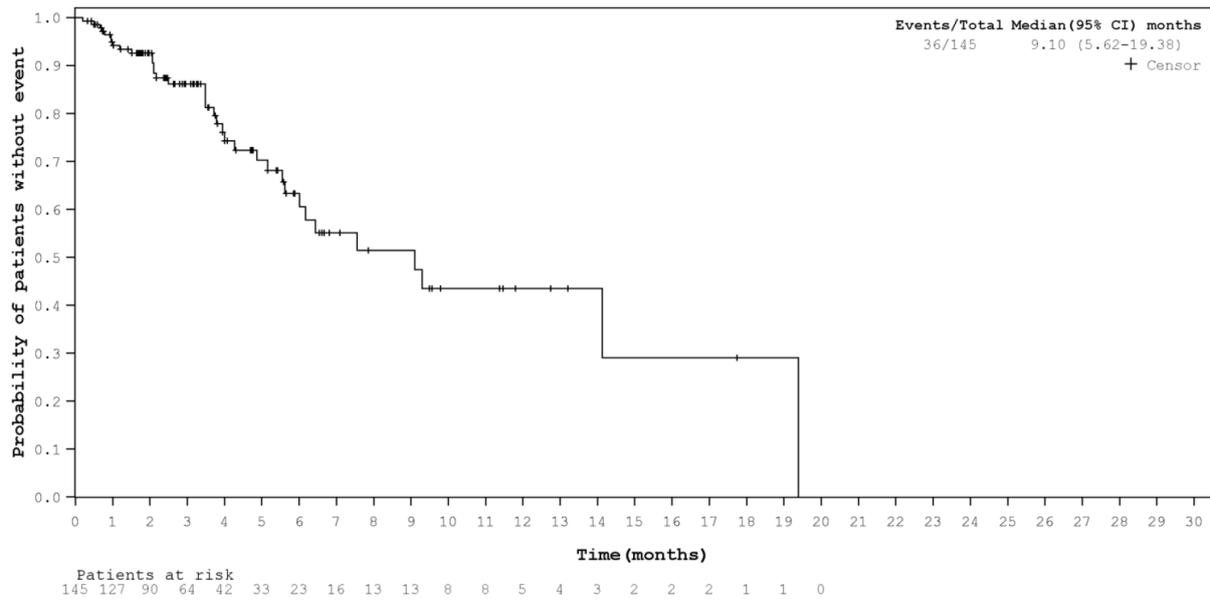


Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve zu den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

**Gesamtraten an UE – ohne Progressionsereignisse**

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – ohne Progressionsereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>UE ohne Progressionsereignisse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	143 (98,6)	143 (98,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	0,13 [0,07; 0,16]	0,13 [0,07; 0,16]
<b>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3) ohne Progressionsereignisse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	141 (97,2)	141 (97,2)
Nicht schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	0,13 [0,10; 0,20]	0,13 [0,10; 0,20]
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	104 (71,7)	106 (73,1)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	1,58 [1,05; 2,50]	1,48 [0,95; 2,40]
<b>SUE ohne Progressionsereignisse</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	55 (37,9)	55 (37,9)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	6,44 [3,94; n. e.]	6,44 [3,94; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: (42, 43)		

In Bezug auf die Auswertung der UE, welche nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, ergaben sich für die UE und nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) keine abweichenden Ergebnisse zur Hauptanalyse. Alle Patienten aus der Hauptanalyse wiesen mindestens ein UE oder nicht schweres UE (CTCAE Grad < 3) auf, welches nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stand. Hinsichtlich der Auswertungen zum Schweregrad konnte bei einem Patienten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 sowie bei zwei Patienten die aufgetretenen Ereignisse eines SUE einer Krankheitsprogression zugeordnet werden. Folglich betrug die Ereignisrate 73,1 % (schwere UE gemäß CTCAE

Grad  $\geq 3$ ) bzw. 37,9 % (SUE) zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 ohne die Einbeziehung von Progressionsereignissen. Die jeweilige Kaplan-Meier Kurve kann der Abbildung 70 bis Abbildung 77 entnommen werden.

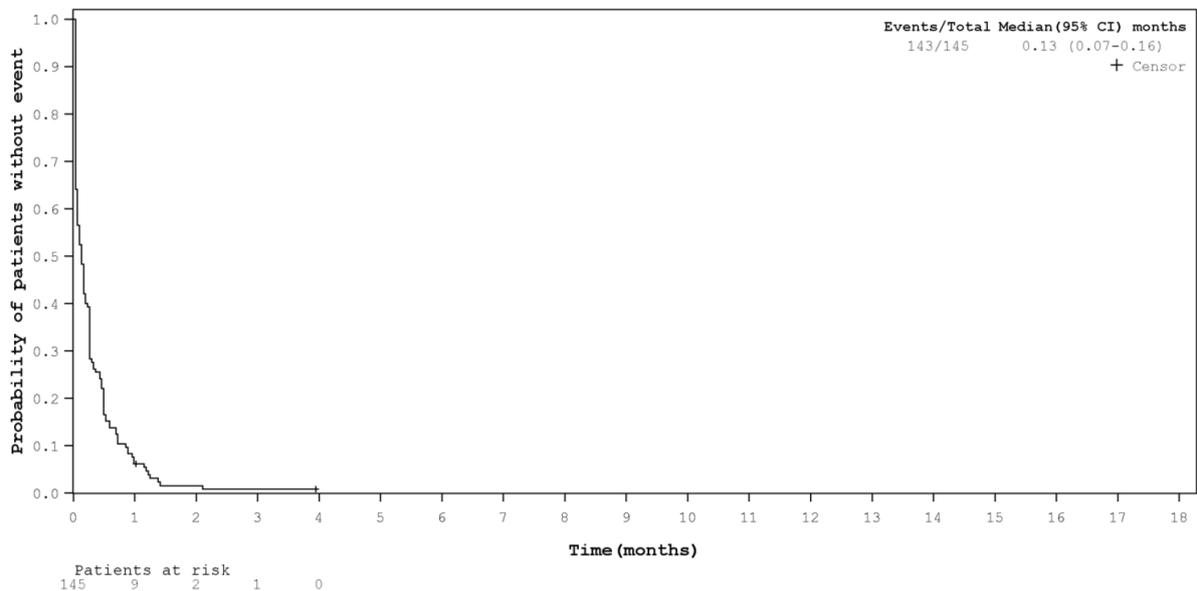


Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve zu den UE ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

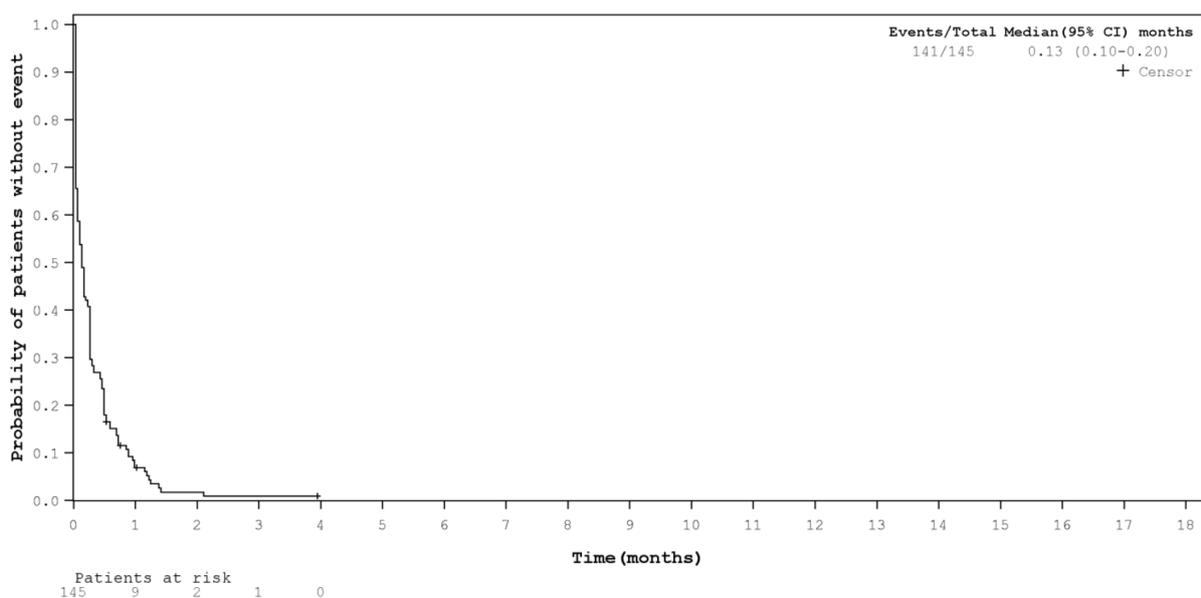


Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad  $< 3$ ) ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

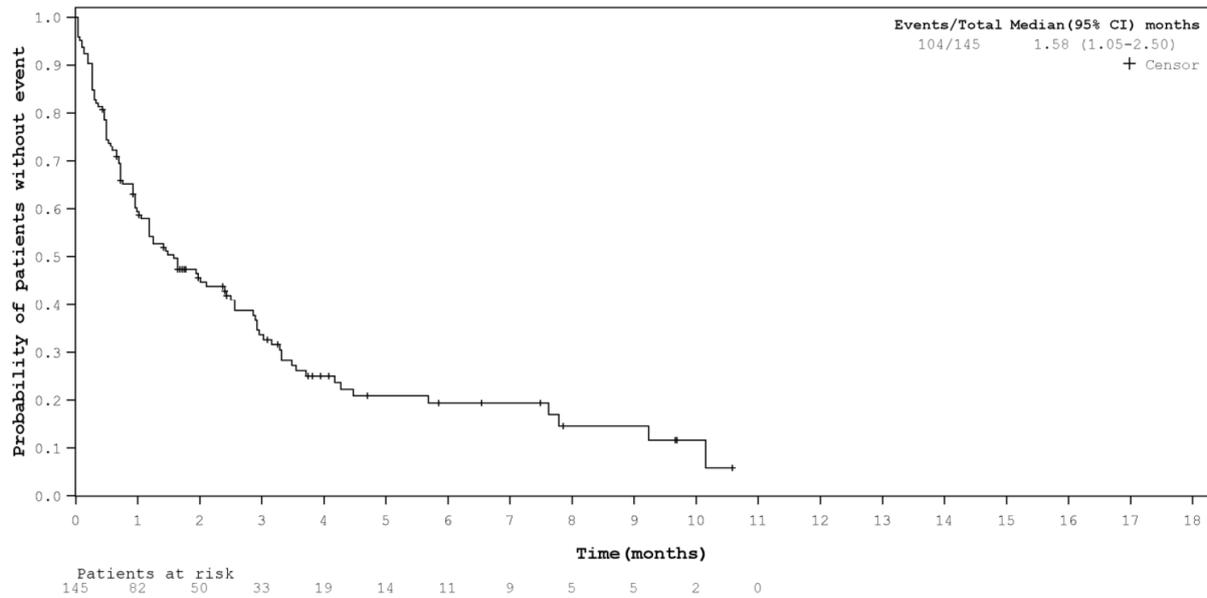


Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (42)

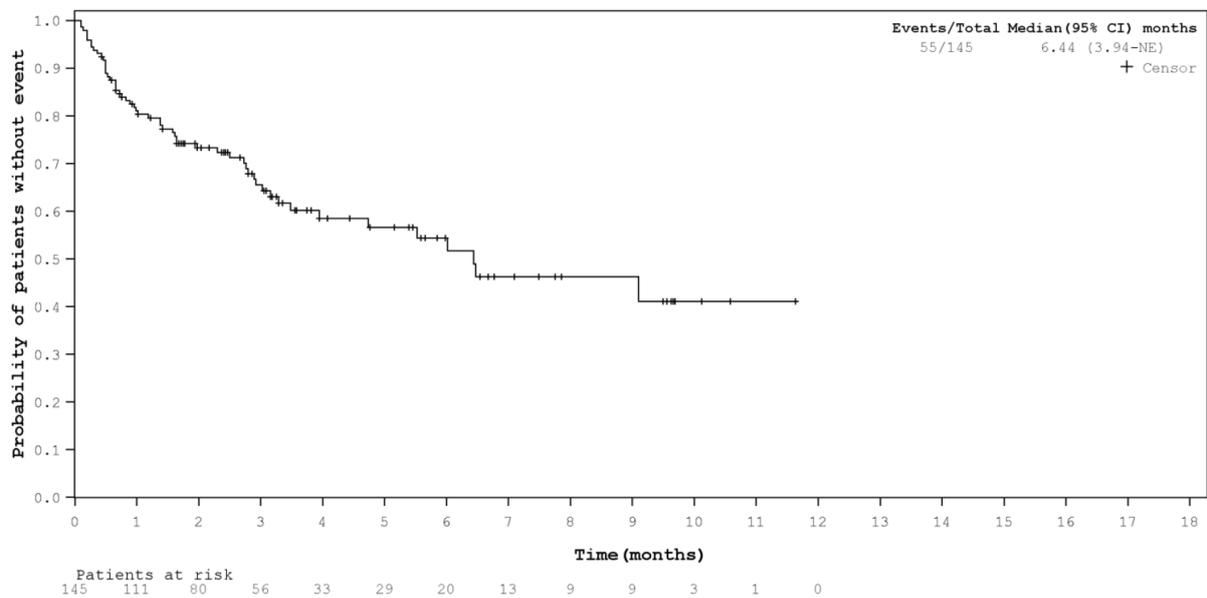


Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE ohne Progressionsereignisse (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (42)

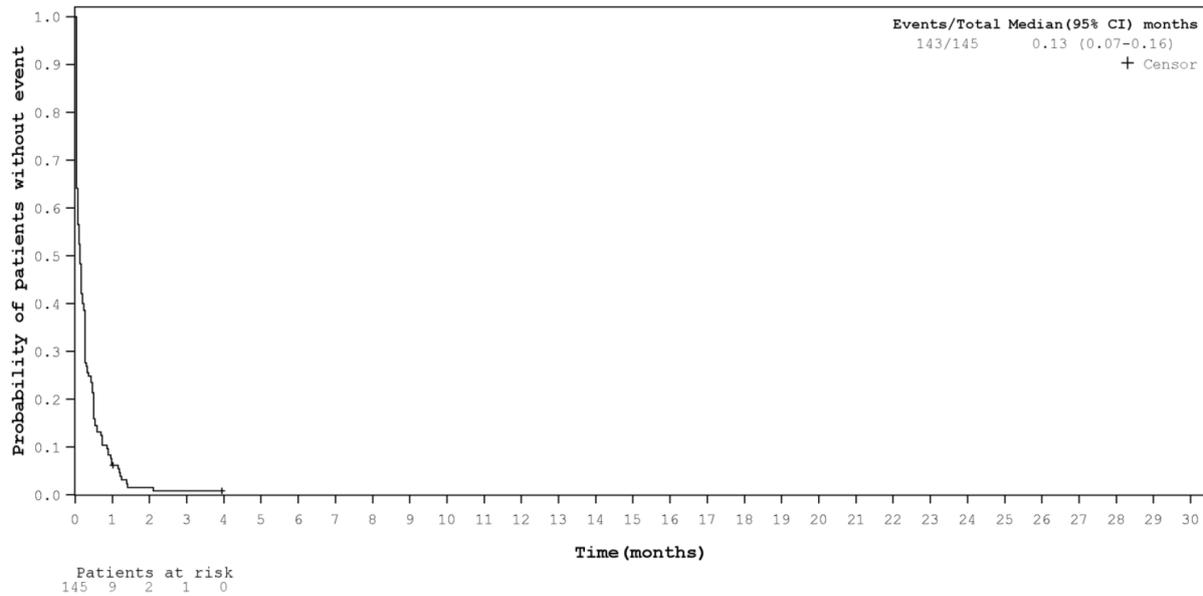


Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve zu den UE ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

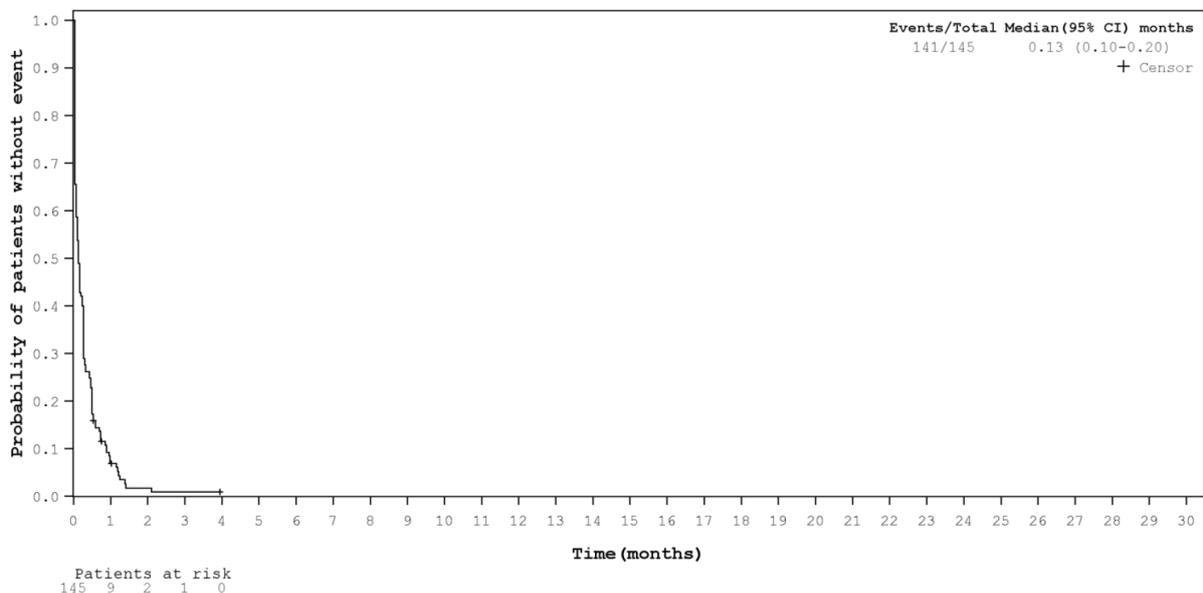


Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

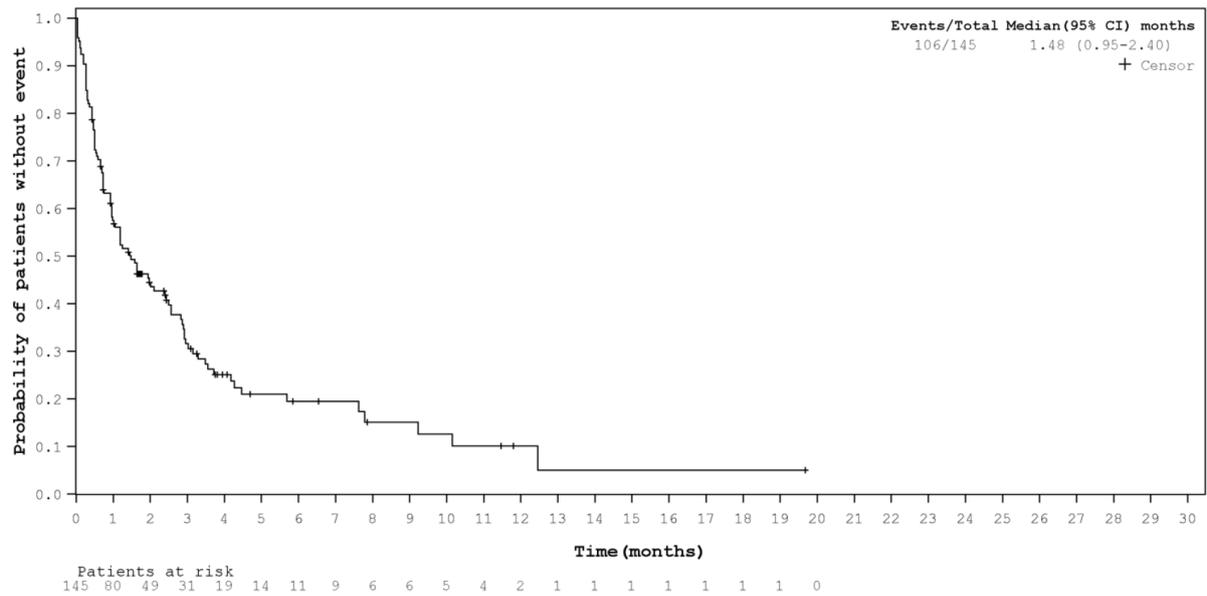


Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (43)

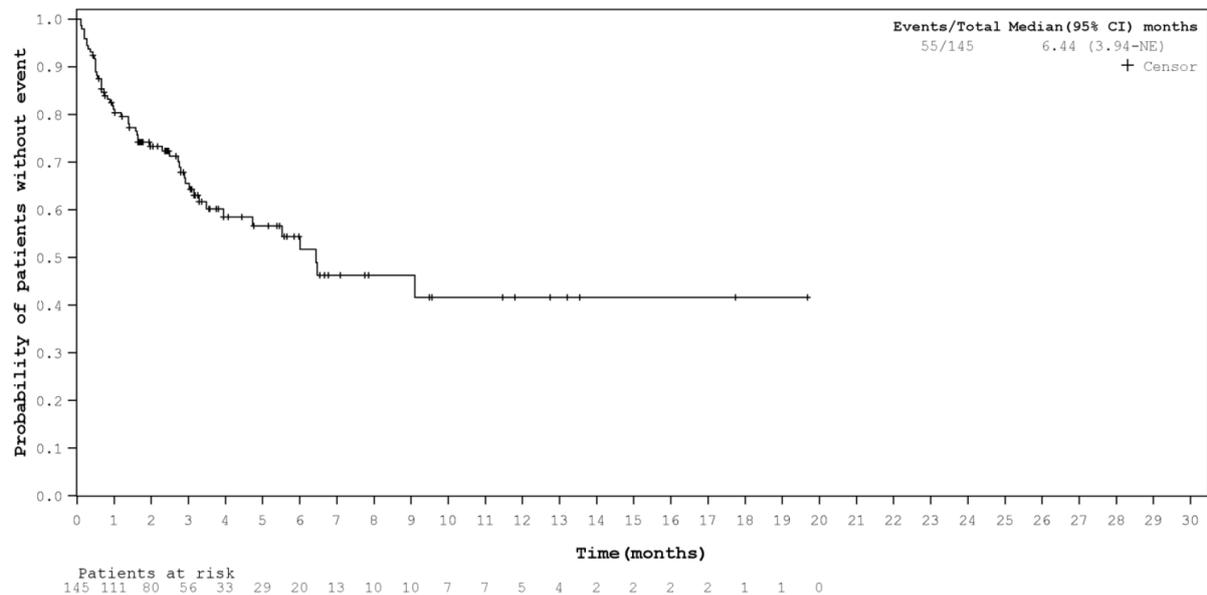


Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE ohne Progressionsereignisse (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (43)

**AESI**

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „AESI – infusionsbedingte Reaktion“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>AESI – infusionsbedingte Reaktion</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	7 (4,8)	6 (4,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) AESI – infusionsbedingte Reaktion</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	7 (4,8)	6 (4,1)
Nicht schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) AESI – infusionsbedingte Reaktion</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>SAESI – infusionsbedingte Reaktion</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet. AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; SAESI: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Quelle: (42, 43)		

Zum bewertungsrelevanten 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 zeigten nur sechs Patienten (4,1 %) ein AESI einer infusionsbedingten Reaktion. Alle Patienten wiesen ausschließlich nicht schwere (CTCAE Grad < 3) infusionsbedingte Reaktionen auf und kein Patient ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) oder schwerwiegendes Ereignis.

Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 waren mit Ausnahme eines zusätzlichen Ereignisses (7/145; 4,8 %) vergleichbar. Nach Neubewertung und Aktualisierung des

Datensatzes zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 wurde dieses zusätzliche Ereignis nicht mehr einer infusionsbedingten Reaktion zugeordnet.

Die jeweilige Kaplan-Meier Kurve kann der Abbildung 78 bis Abbildung 82 entnommen werden.

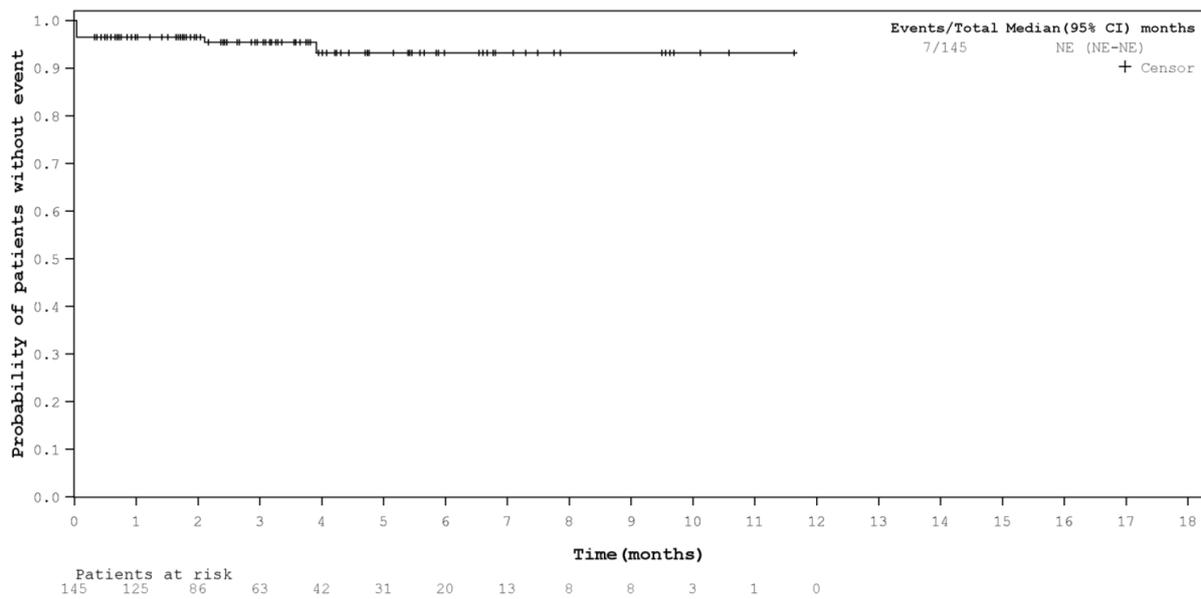


Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve zu den UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

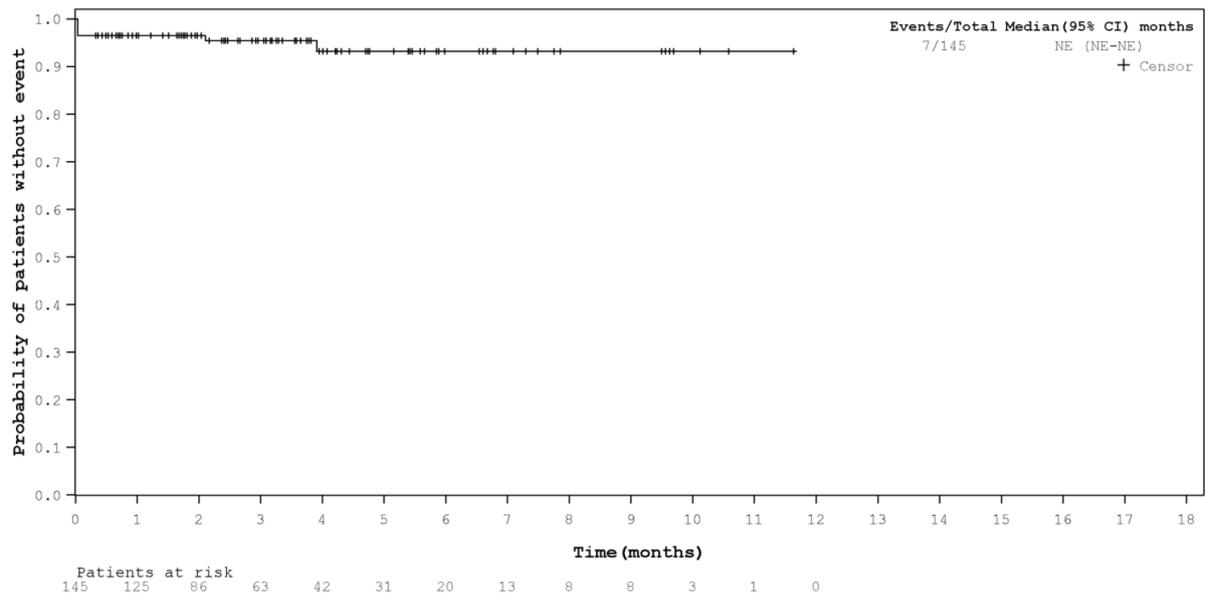


Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

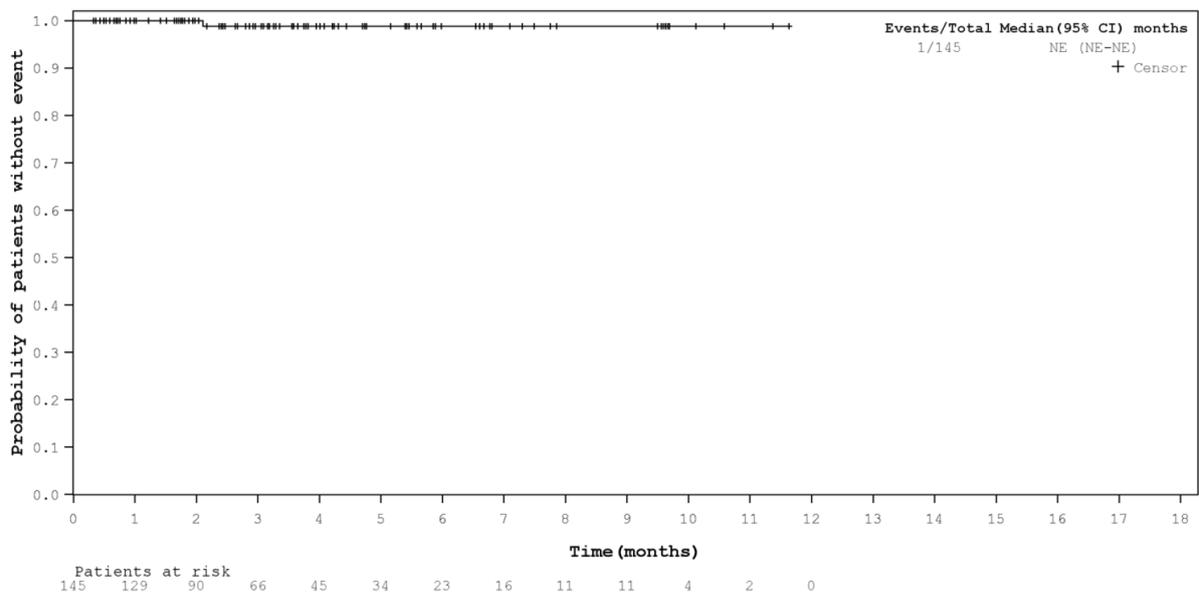


Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

Quelle: (42)

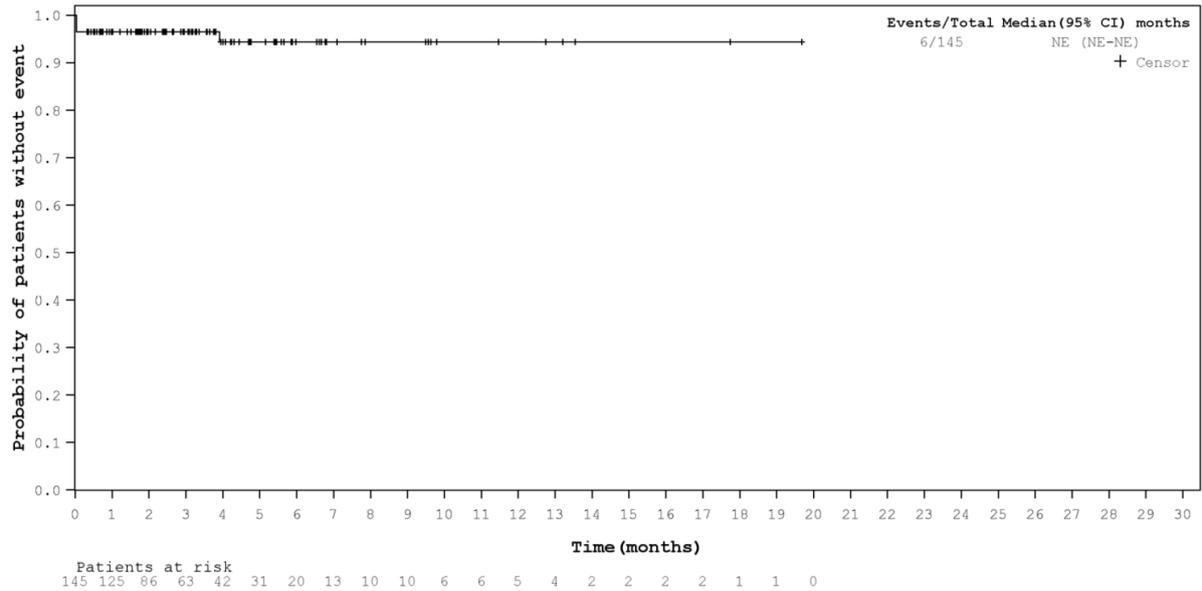


Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve zu den UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (43)

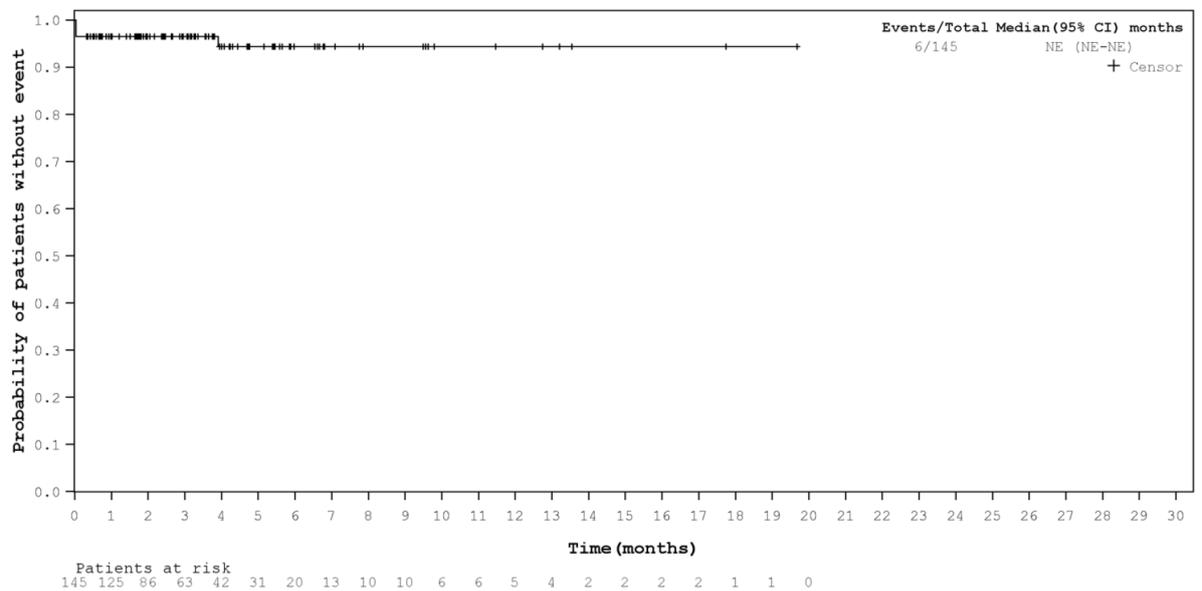


Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve zu den nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (43)

**UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die bei  $\geq 10$  % der Patienten oder bei 10 Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	96 (66,2)	96 (66,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	1,38 [0,85; 1,77]	1,38 [0,85; 2,00]
<b>Fatigue (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	40 (27,6)	40 (27,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Ödem peripher (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	29 (20,0)	29 (20,0)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	9,10 [6,01; n. e.]	n. e. [6,01; n. e.]
<b>Fieber (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	28 (19,3)	28 (19,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Asthenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	14 (9,7)	14 (9,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	82 (56,6)	83 (57,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	1,38 [0,72; 3,02]	1,18 [0,72; 3,02]
<b>Neutropenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	57 (39,3)	58 (40,0)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	7,62 [2,73; n. e.]	5,39 [2,73; n. e.]
<b>Thrombozytopenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	48 (33,1)	48 (33,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	9,23 [6,93; n. e.]	9,23 [6,93; n. e.]
<b>Anämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	38 (26,2)	38 (26,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Leukopenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	21 (14,5)	21 (14,5)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Lymphopenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	11 (7,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Untersuchungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	82 (56,6)	83 (57,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	1,64 [1,18; 3,09]	1,64 [1,18; 2,83]
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	59 (40,7)	61 (42,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	4,14 [2,83; n. e.]	4,14 [2,83; 8,38]
<b>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	29 (20,0)	29 (20,0)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	23 (15,9)	23 (15,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	23 (15,9)	23 (15,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Gewicht erhöht (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	10 (6,9)	10 (6,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	77 (53,1)	77 (53,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	1,74 [0,89; 11,30]	1,74 [0,89; n. e.]
<b>Übelkeit (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	34 (23,4)	34 (23,4)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Diarrhö (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	25 (17,2)	25 (17,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	11,30 [11,30; n. e.]	n. e. [11,30; n. e.]
<b>Erbrechen (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	19 (13,1)	19 (13,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Abdominalschmerz (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	16 (11,0)	17 (11,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Obstipation (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	17 (11,7)	17 (11,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	77 (53,1)	77 (53,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	3,09 [1,48; 6,44]	3,09 [1,48; 6,44]
<b>Hypophosphatämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	23 (15,9)	23 (15,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [10,15; n. e.]	n. e. [10,15; n. e.]
<b>Appetit vermindert (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	22 (15,2)	22 (15,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [8,51; n. e.]	n. e. [8,51; n. e.]
<b>Hypokaliämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	22 (15,2)	22 (15,2)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Hypomagnesiämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	20 (13,8)	20 (13,8)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Hypokalziämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	12 (8,3)	12 (8,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Hyperglykämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	11 (7,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Hyponatriämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	10 (6,9)	10 (6,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	68 (46,9)	68 (46,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	2,30 [1,51; 4,17]	2,30 [1,51; 4,17]
<b>Pruritus (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	18 (12,4)	19 (13,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	15,38 [15,38; n. e.]
<b>Ausschlag (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	19 (13,1)	19 (13,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Erythem (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	15 (10,3)	15 (10,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	15 (10,3)	15 (10,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	60 (41,4)	61 (42,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	4,44 [3,02; 7,26]	4,44 [3,02; 7,26]
<b>Husten (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	32 (22,1)	32 (22,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [7,62; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Dyspnoe (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	17 (11,7)	17 (11,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Pleuraerguss (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	15 (10,3)	16 (11,0)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	48 (33,1)	48 (33,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	6,47 [3,61; n. e.]	6,47 [3,61; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	46 (31,7)	46 (31,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	7,10 [5,22; n. e.]	7,10 [5,22; n. e.]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	40 (27,6)	41 (28,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	9,23 [5,29; n. e.]	10,97 [5,29; n. e.]
<b>Kopfschmerz (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	15 (10,3)	15 (10,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	29 (20,0)	28 (19,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [9,17; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Hypotonie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	10 (6,9)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	28 (19,3)	28 (19,3)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Schlaflosigkeit (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	16 (11,0)	16 (11,0)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Augenerkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	19 (13,1)	20 (13,8)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [7,92; n. e.]	n. e. [7,92; n. e.]
<b>Herzerkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	19 (13,1)	19 (13,1)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Tachykardie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	11 (7,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	16 (11,0)	17 (11,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [8,61; n. e.]	n. e. [9,17; n. e.]
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	14 (9,7)	14 (9,7)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	11 (7,6)
UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet. KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: (42, 43)		

In der Studie LOTIS-2 waren bei den Patienten mit mindestens einem UE unter Loncastuximab tesirin u. a. am häufigsten Ereignisse der SOC der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, gastrointestinale Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen betroffen. Die aufgetretenen Ereignisse sowie Häufigkeiten waren zwischen den beiden Datenschnitten vergleichbar, weshalb nachfolgend nur die häufigsten PT zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 beschrieben werden.

Die am häufigsten unter Loncastuximab tesirin beobachteten Ereignisse zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 waren  $\gamma$ -GT-Erhöhung (42,1 %), Neutropenie (40,0 %), Thrombozytopenie (33,1 %), Fatigue (27,6 %), Anämie (26,2 %), Übelkeit (23,4 %), Husten (22,1 %), Ödem peripher und alkalische Phosphatase im Blut erhöht (je 20,0 %), Fieber (19,3 %), Diarrhö

(17,2 %), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht sowie Hypophosphatämie (15,9 %), Appetit vermindert und Hypokaliämie (je 15,2 %), Leukopenie (14,5 %), Hypomagnesiämie (13,8 %), Erbrechen, Pruritus und Ausschlag (je 13,1 %), Abdominalschmerz, Obstipation und Dyspnoe (je 11,7 %), Pleuraerguss und Schlaflosigkeit (je 11,0 %), Erythem, Lichtempfindlichkeitsreaktion und Kopfschmerz (je 10,3 %).

Die Kaplan-Meier Kurven zu den UE nach SOC und PT für den 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 finden sich im separaten Anhang 4-G zu diesem Modul 4A.

**Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT, die bei  $\geq 5$  % der Patienten oder bei 10 Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	11 (7,6)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	57 (39,3)	58 (40,0)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	5,68 [3,25; 9,23]	5,68 [3,25; 9,23]
<b>Neutropenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	37 (25,5)	38 (26,2)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [7,62; n. e.]	n. e. [5,39; n. e.]
<b>Thrombozytopenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	26 (17,9)	26 (17,9)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [9,23; n. e.]	n. e. [9,23; n. e.]
<b>Anämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	15 (10,3)	15 (10,3)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Leukopenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	13 (9,0)	13 (9,0)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Lymphopenie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	8 (5,5)	8 (5,5)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Untersuchungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	28 (19,3)	30 (20,7)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	14,13 [12,45; n. e.]
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	24 (16,6)	25 (17,2)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [14,13; n. e.]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	14 (9,7)	14 (9,7)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	11,30 [11,30; n. e.]	n. e. [11,30; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	23 (15,9)	23 (15,9)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [10,15; n. e.]	n. e. [10,15; n. e.]
<b>Hypophosphatämie (PT)</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	8 (5,5)	8 (5,5)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [10,15; n. e.]	n. e. [10,15; n. e.]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	9 (6,2)	9 (6,2)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	13 (9,0)	13 (9,0)
Schwere UE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: (42, 43)		

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten bei den Patienten in der Studie LOTIS-2 Ereignisse in den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Die Ereignisse und Häufigkeiten waren zum Zeitpunkt der beiden

Datenschnitte vom 06.04.2020 und 01.03.2021 nahezu identisch, sodass analog zu den UE nach SOC und PT im Folgenden lediglich die PT zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 aufgeführt werden.

Zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 haben die Patienten bei Behandlung mit Loncastuximab tesirin schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) in den PT Neutropenie (26,2 %), Thrombozytopenie (17,9 %),  $\gamma$ -GT-Erhöhung (17,2 %), Anämie (10,3 %), Leukopenie (9,0 %), Lymphopenie und Hypophosphatämie (je 5,5 %) erfahren.

Die Kaplan-Meier Kurven zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT für den 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 finden sich im separaten Anhang 4-G zu diesem Modul 4A. Die Kaplan-Meier-Kurven des 3. Datenschnitts sind in der nachfolgenden Abbildung 83 bis Abbildung 96 dargestellt.

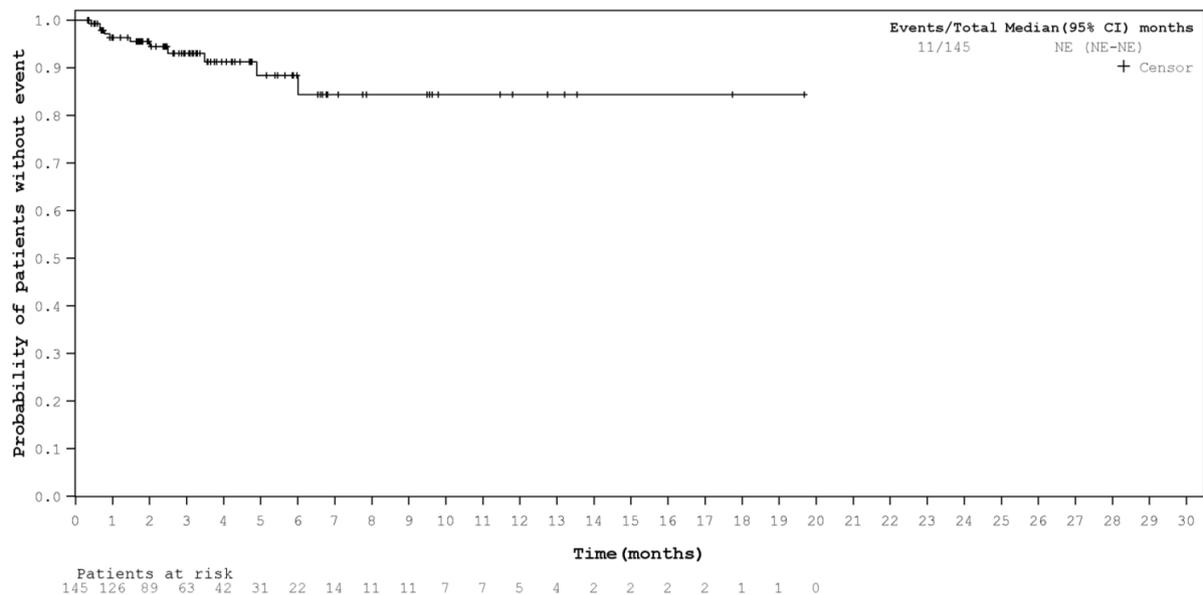


Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

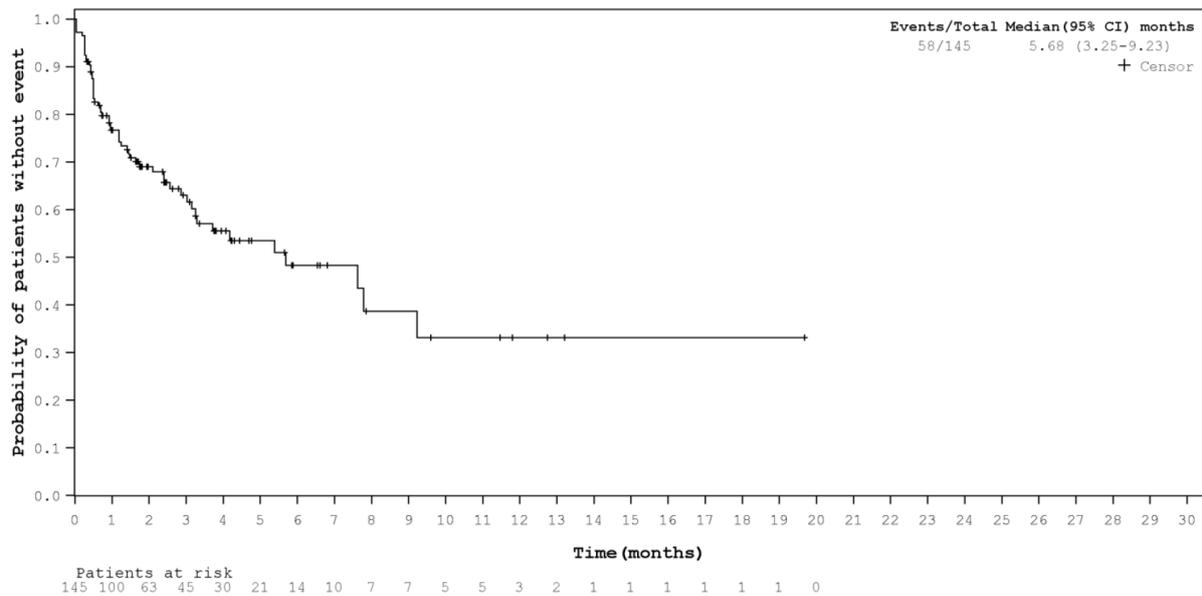


Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

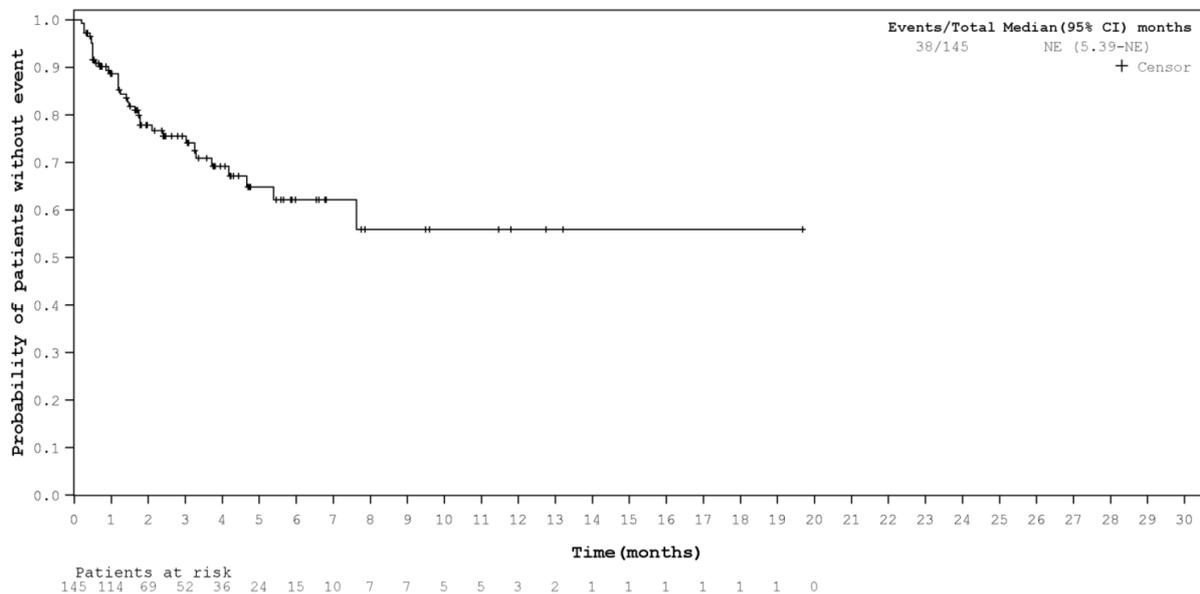


Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Neutropenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

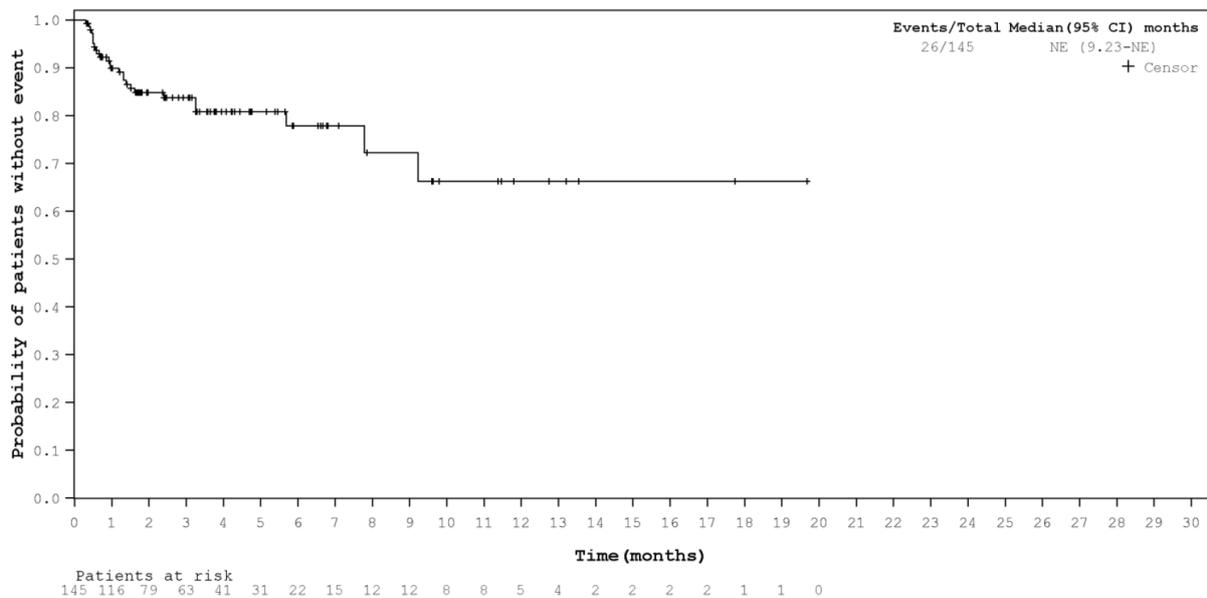


Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Thrombozytopenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

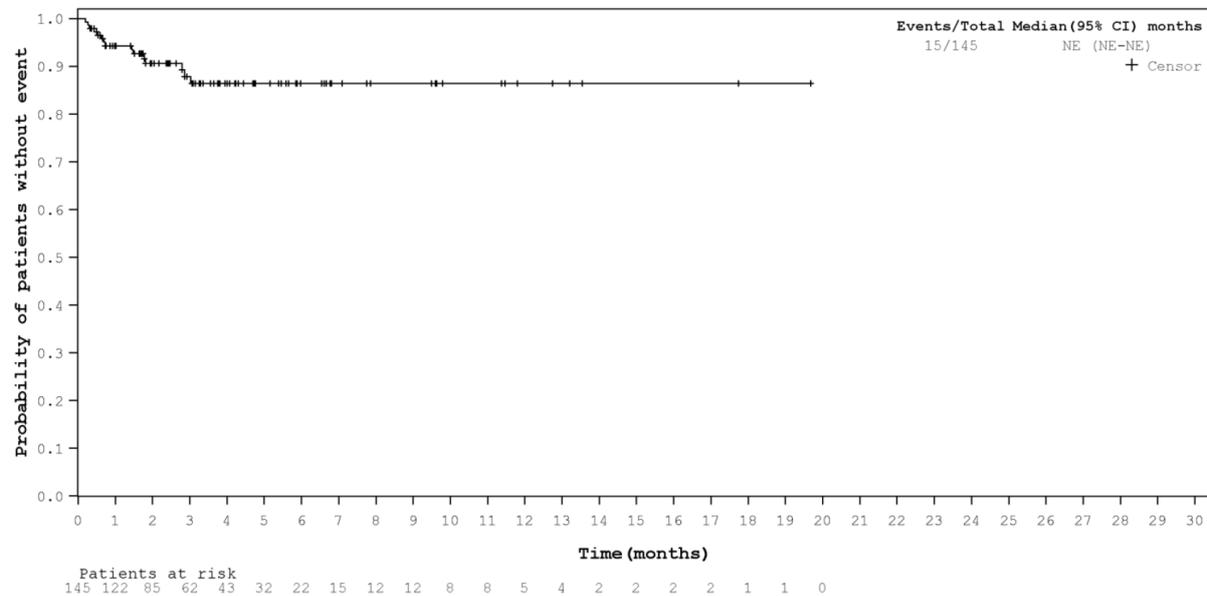


Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Anämie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

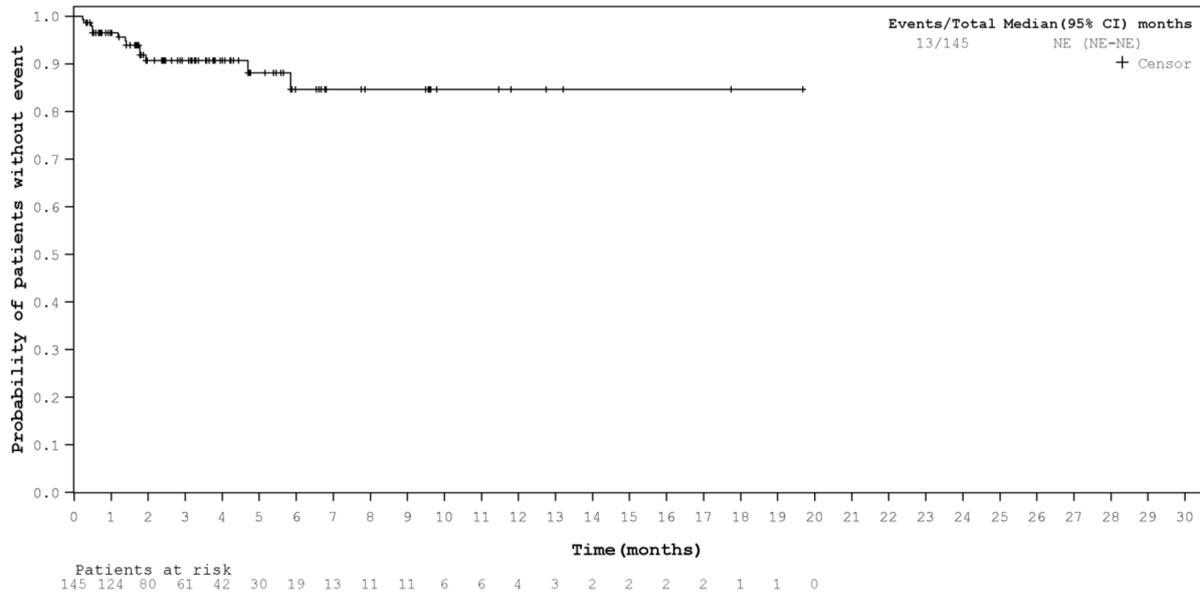


Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Leukopenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

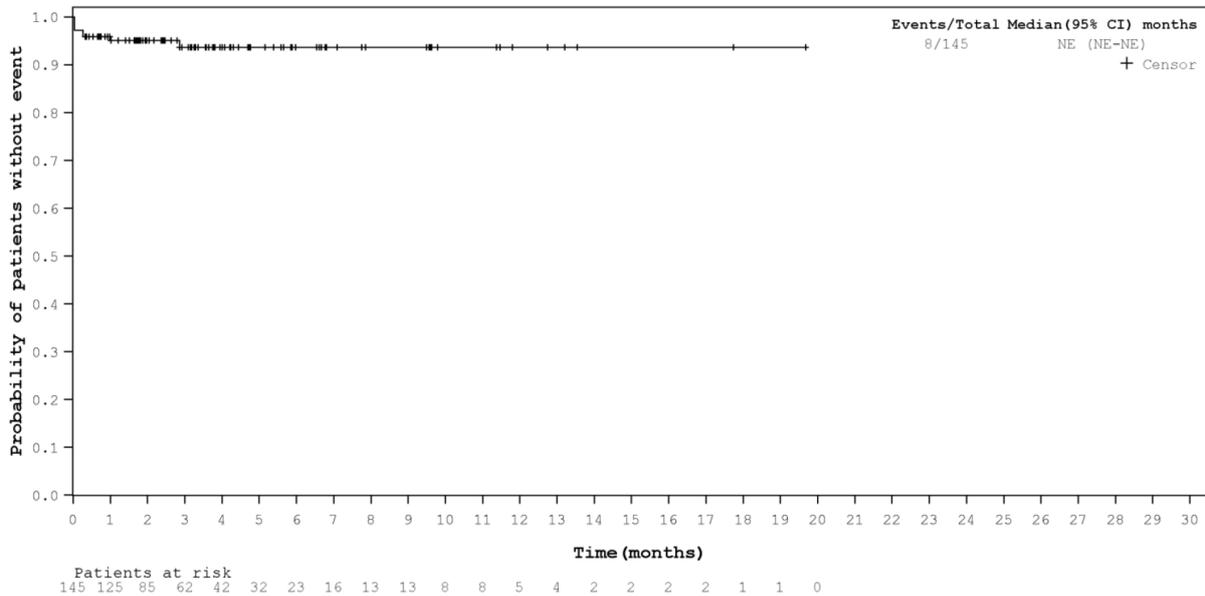


Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Lymphopenie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

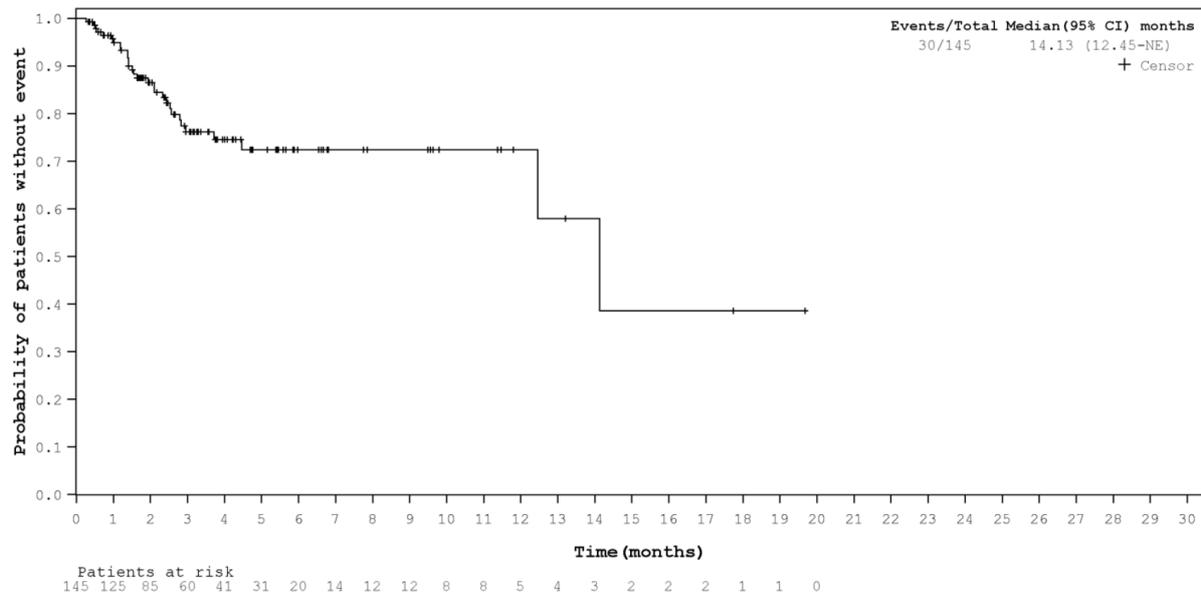


Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

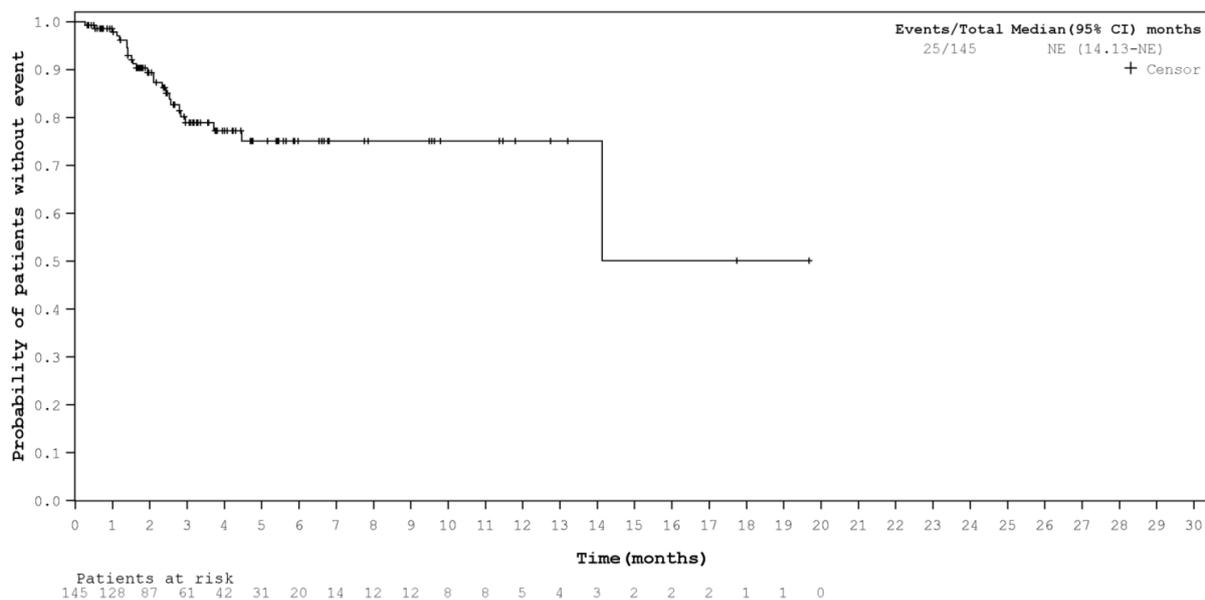


Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

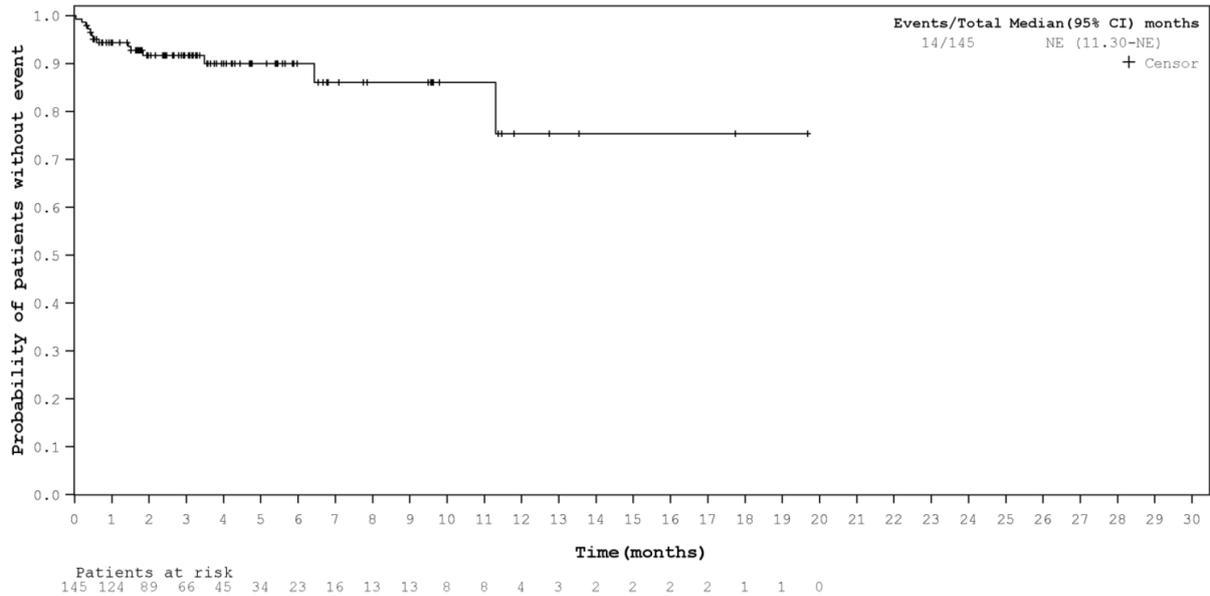


Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

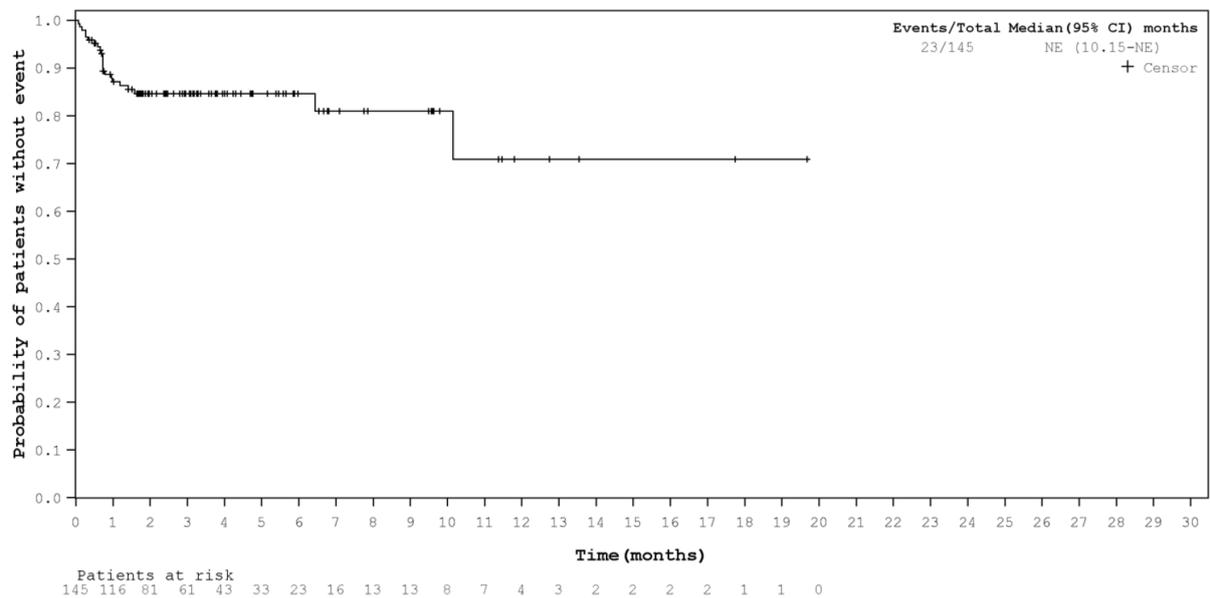


Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

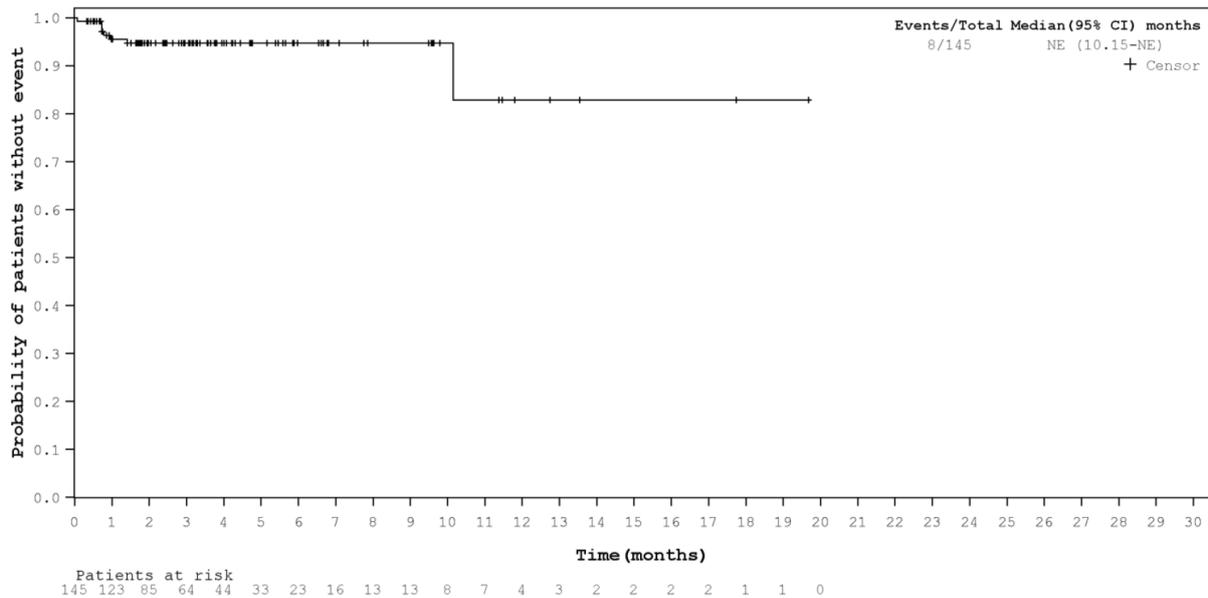


Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Hypophosphatämie (PT) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

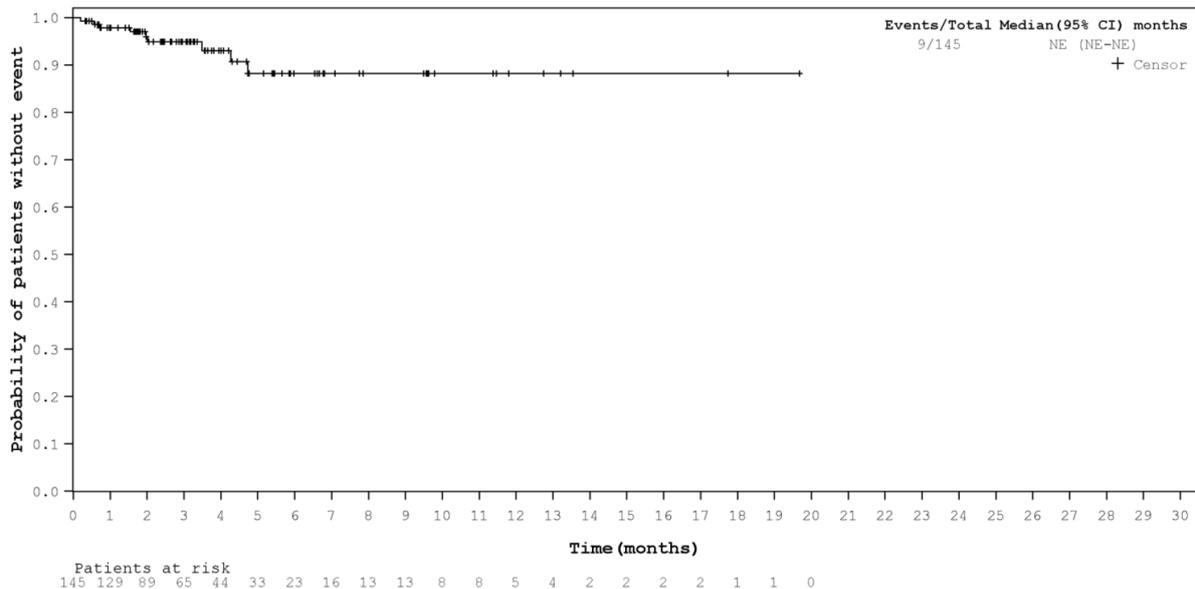


Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

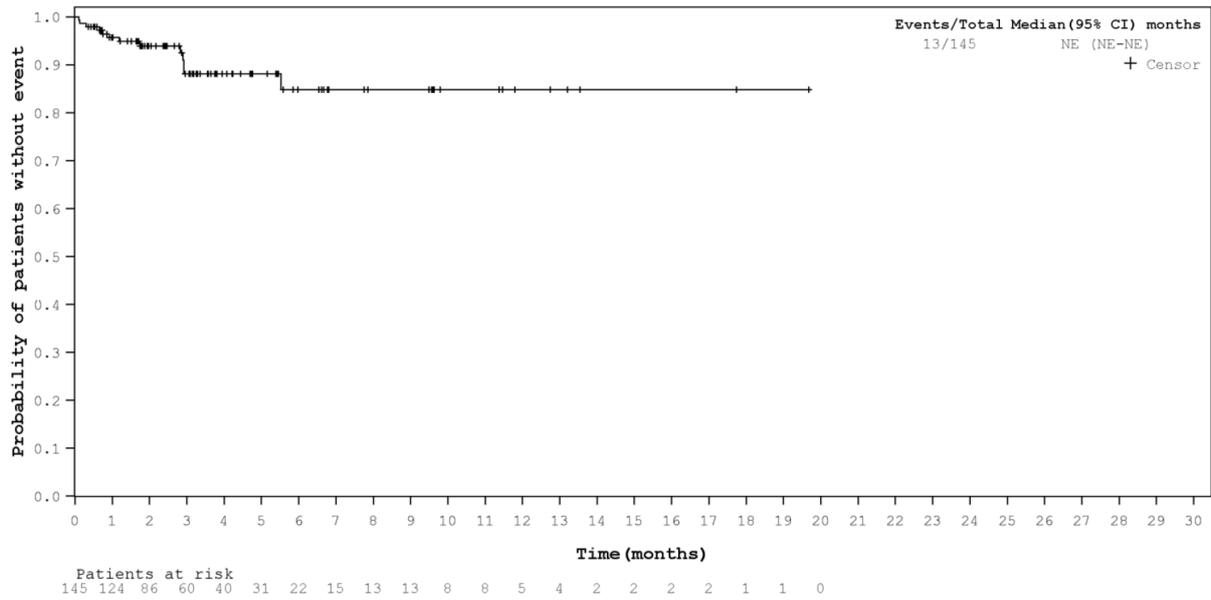


Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve zu den schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

**SUE nach SOC und PT**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder bei 10 Patienten und  $\geq 1\%$  der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	11 (7,6)	11 (7,6)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	9 (6,2)	9 (6,2)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	8 (5,5)	8 (5,5)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	8 (5,5)	8 (5,5)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
<b>Gesamtrate SOC</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	145	145
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	12 (8,3)	12 (8,3)
SUE in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]		
Median	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet. KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: (42, 43)		

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 und des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 konnten bezüglich der SUE in den SOC (Gesamtrate) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,3 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7,6 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (6,2 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (je 5,5 %) insgesamt nur jeweils wenige Ereignisse bei den mit Loncastuximab tesirin behandelten Patienten beobachtet werden.

Hinsichtlich der SUE nach PT erreichte kein Ereignis den zugrundeliegenden Schwellenwert für die Darstellung des jeweiligen Ereignisses.

Die Kaplan-Meier Kurven zu den SUE nach SOC und PT für den 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 finden sich im separaten Anhang 4-G zu diesem Modul 4A. Die Kaplan-Meier-Kurven des 3. Datenschnitts sind in der nachfolgenden Abbildung 97 bis Abbildung 101 dargestellt.

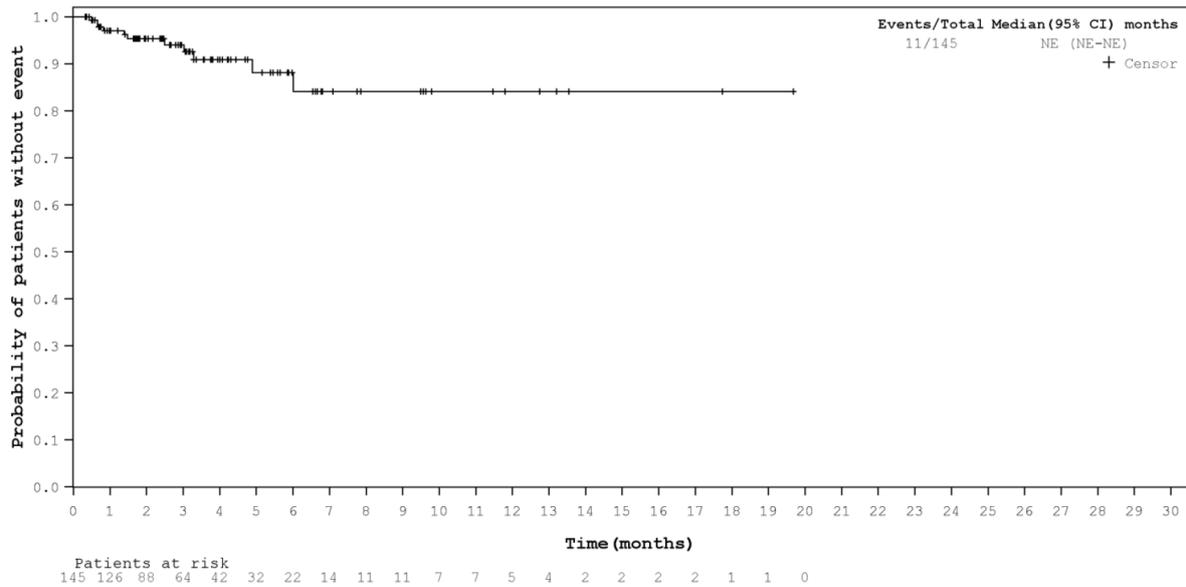


Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

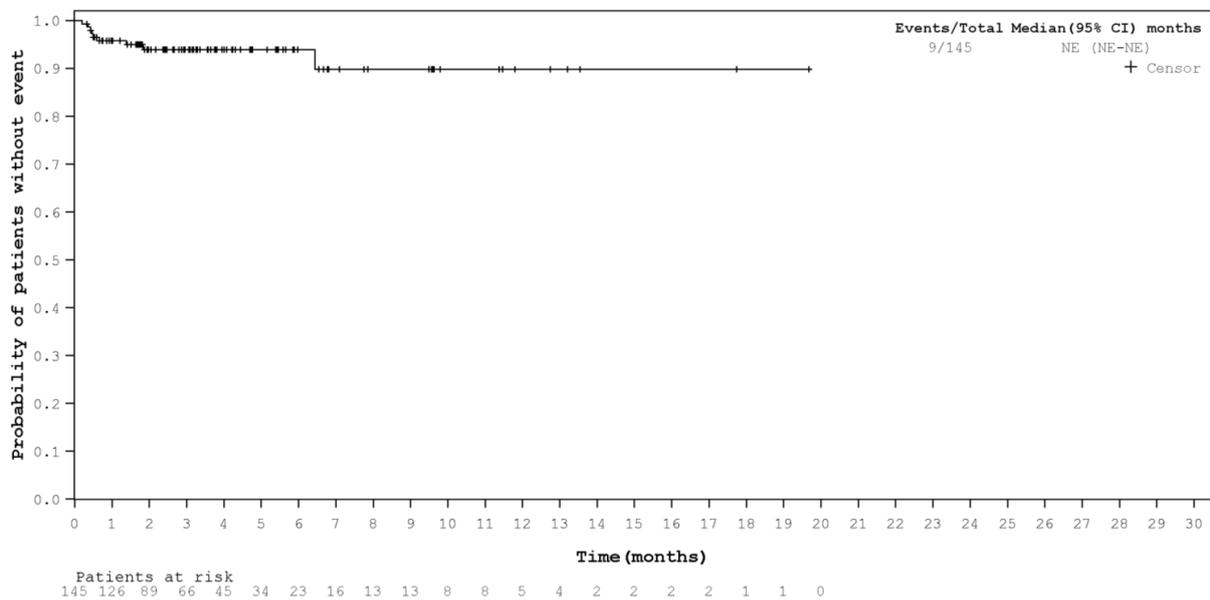


Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

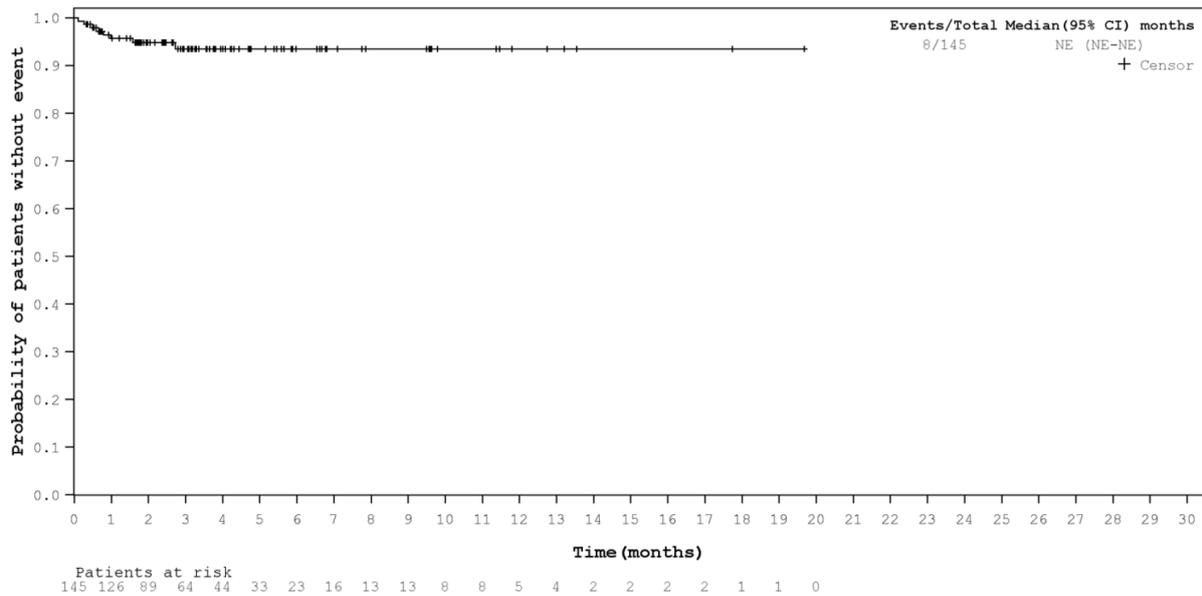


Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

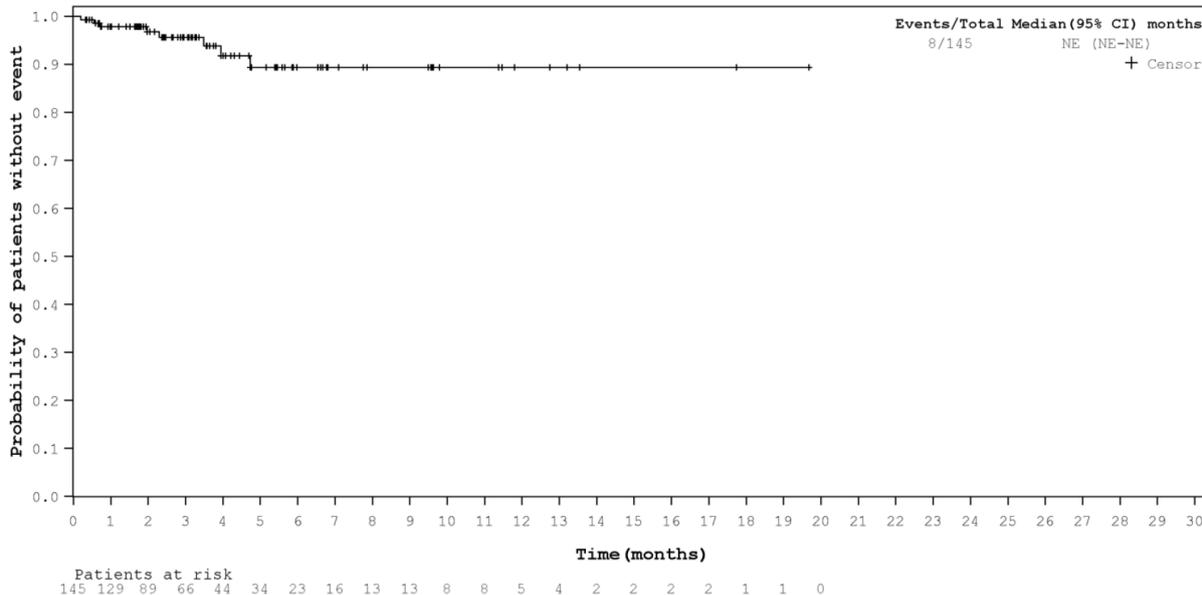


Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

Quelle: (43)

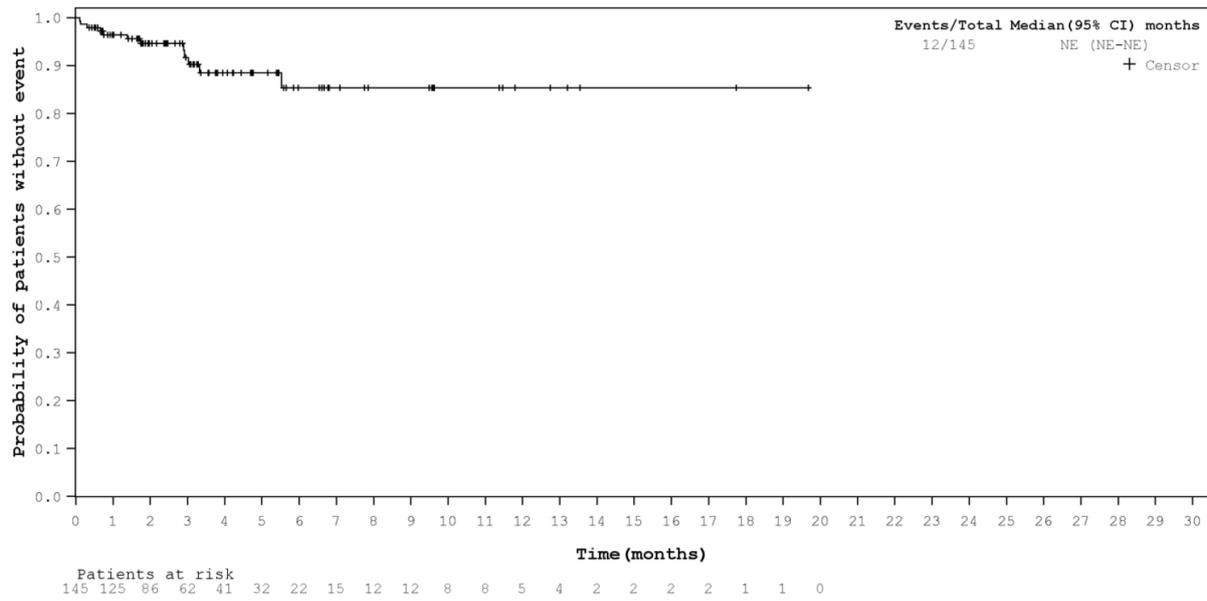


Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve zu den SUE nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
 Quelle: (43)

**UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben**

In der nachfolgenden Tabelle 4-79 sind alle UE auf Ebene der PT und SOC gelistet, die beim 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 und 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben (deskriptiv)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)</b>		
Gesamtrate an Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE	34 (23,4)	36 (24,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	3 (2,1)	3 (2,1)
Thrombozytopenie (PT)	2 (1,4)	2 (1,4)
Neutropenie (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Herzerkrankungen (SOC)	2 (1,4)	2 (1,4)
Perikarderguss (PT)	2 (1,4)	2 (1,4)
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	2 (1,4)	2 (1,4)
Dünndarmobstruktion (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Dünndarmperforation (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	6 (4,1)	6 (4,1)
Ödem peripher (PT)	4 (2,8)	4 (2,8)
Lokalisiertes Ödem (PT)	3 (2,1)	3 (2,1)
Gesichtsödem (PT)	2 (1,4)	2 (1,4)
Krankheitsprogression (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	2 (1,4)	1 (0,7)
Grippe (PT)	1 (0,7)	0 (0,0)
Pneumonie (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Untersuchungen (SOC)	15 (10,3)	18 (12,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)	15 (10,3)	18 (12,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	1 (0,7)	1 (0,7)
Hyponatriämie (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1 (0,7)	1 (0,7)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)</b>		
Verwirrtheitszustand (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	5 (3,4)	5 (3,4)
Pleuraerguss (PT)	3 (2,1)	3 (2,1)
Hämoptyse (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Nasenödem (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Pharynxödem (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	2 (1,4)	2 (1,4)
Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Pruritus (PT)	1 (0,7)	1 (0,7)
Quelle: (42, 43) PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.2.3.3.4.2 FACT-G GP5 – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-G GP5“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LOTIS-2	<p>Eine ausführliche Operationalisierung des FACT-G findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 zum FACT-Lym. Beim FACT-G GP5 handelt es sich um ein Einzelitem, welches zugehörig zur Subskala körperliches Wohlbefinden ist. Mittels dieses Items wird die durch Nebenwirkungen hervorgerufene Belastung der Behandlung („I am bothered by side effects of treatment“) anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von „gar nicht (not at all)“ bis „sehr stark (very much)“ bewertet. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch die Nebenwirkungen. Das Einzelitem GP5 wurde evaluiert und als nützlicher zusammenfassender Index der Auswirkung von Nebenwirkungen oder der Belastung für die einzelne Patientin oder den Patienten validiert (26).</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden bei nicht fehlenden Werten zur letzten Visite vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bzw. Prozedur oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem was früher eintrat, zensiert.</p> <p>Patienten, bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn erfolgte, wurden an Studientag 1 zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der FACT wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus inklusive dem Behandlungsende erhoben.</p> <p><u>Schwellenwert:</u></p> <p>Für die Beurteilung eines klinisch relevanten Unterschiedes innerhalb der Responderanalyse wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt FACT-G GP5 wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis der PRO-Analyse-Population ausgewertet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06. April 2020 sowie des 3. Datenschnitts vom 01. März 2021 dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde die Veränderung im Verlauf anhand eines MMRM-Modells bis Zyklus 9 Tag 1 dargestellt.</p>
<p>FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; GP5: General Population 5; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PRO: Patientenberichtete Endpunkte.</p> <p>Quelle: (16)</p>	

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

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt „FACT-G GP5“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
LOTIS-2	nein	ja	ja	ja

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene Studie, für welche auf Basis der Modulvorlage aufgrund des fehlenden Kontrollarms ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Die Bestimmung des FACT-G GP5 erfolgte auf Basis der PRO-Analyse-Population, welche alle Patienten in der Gesamtpopulation umfasst, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen. Die Rücklaufquoten je Visite (siehe Tabelle 4-61) liegen mit Ausnahme des Zyklus 14 jeweils über 70 %.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Daher ist davon auszugehen, dass dem Endpunkt FACT-G GP5 keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Tabelle 4-82: Rücklaufquote des FACT-G GP5 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	Loncastuximab tesirin n/N (%)	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
Studienbeginn	126/145 (86,9)	126/145 (86,9)
Zyklus 2 Tag 1	110/120 (91,7)	110/120 (91,7)
Zyklus 3 Tag 1	76/87 (87,4)	76/87 (87,4)
Zyklus 4 Tag 1	59/68 (86,8)	59/68 (86,8)
Zyklus 5 Tag 1	46/49 (93,9)	46/49 (93,9)
Zyklus 6 Tag 1	34/36 (94,4)	34/36 (94,4)
Zyklus 7 Tag 1	28/29 (96,6)	28/29 (96,6)
Zyklus 8 Tag 1	23/25 (92,0)	23/25 (92,0)
Zyklus 9 Tag 1	20/20 (100,0)	20/20 (100,0)
Zyklus 10 Tag 1	11/14 (78,6)	12/15 (80,0)
Zyklus 11 Tag 1	9/11 (81,8)	12/13 (92,3)
Zyklus 12 Tag 1	8/11 (72,7)	10/13 (76,9)
Zyklus 13 Tag 1	6/7 (85,7)	9/10 (90,0)
Zyklus 14 Tag 1	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)
Zyklus 15 Tag 1	1/1 (100,0)	5/5 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	–	4/4 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	–	3/4 (75,0)
Zyklus 18 Tag 1	–	3/3 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	–	2/2 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	–	1/1 (100,0)
Quelle: (42, 43)		

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte)“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>FACT-G GP5</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	130	130
Anzahl Patienten mit Ereignis – n (%)	72 (55,4)	74 (56,9)
Körperliches Wohlbefinden in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		
Median	2,04 [1,48; 2,33]	2,04 [1,48; 2,33]
<b>FACT-G GP5 zu – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>b</sup></b>		
Monat 3	33,1 [23,4; 43,2]	33,1 [23,4; 43,2]
Monat 6	20,9 [12,2; 31,2]	20,9 [12,2; 31,2]
Monat 12	n. e.	6,1 [0,6; 21,6]
Monat 18	n. e.	n. e.
Monat 24	n. e.	n. e.
a: Das 95 %-KI wurde mittels Brookmeyer Crowley-Methode berechnet.		
b: Das 95 %-KI der Zeitpunktschätzungen wurde durch log-log-Transformation der Raten erhalten.		
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: Nicht erreicht.		
Quelle: (42, 43)		

Anhand der Ereigniszeitanalyse des FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) konnte beobachtet werden, dass zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 insgesamt 72 Patienten (55,4 %) und zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 insgesamt 74 der 130 Patienten (56,9 %) ein Ereignis erfahren haben. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war zu den beiden Datenschnitten identisch und betrug 2,04 Monate (95 %-KI [1,48; 2,33]).

Die Wahrscheinlichkeit keine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte im FACT-G GP5 zu erleiden, lag zu Monat 6 jeweils bei 20,9 % (95 %-KI [12,2; 31,2]) und zu Monat 12 zum 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 bei 6,1 % (95 %-KI [0,6; 21,6]) (siehe Tabelle 4-83).

Die Kaplan-Meier Kurven für den FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) in der Studie LOTIS-2 sind in der nachfolgenden Abbildung 102 und Abbildung 103 dargestellt.

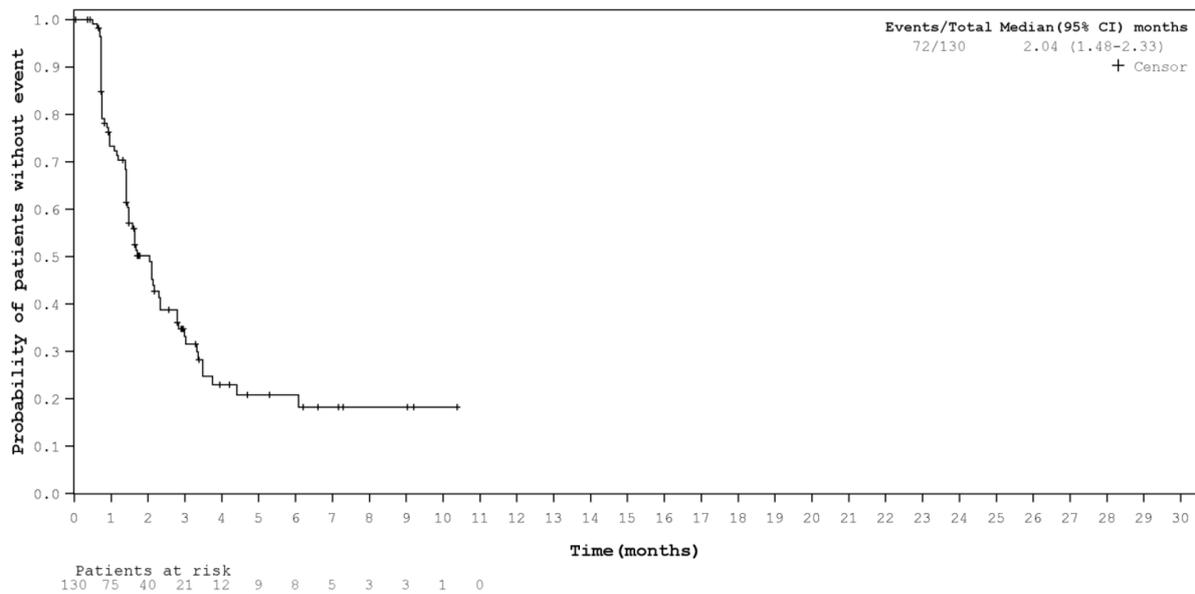


Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte; 1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (42)

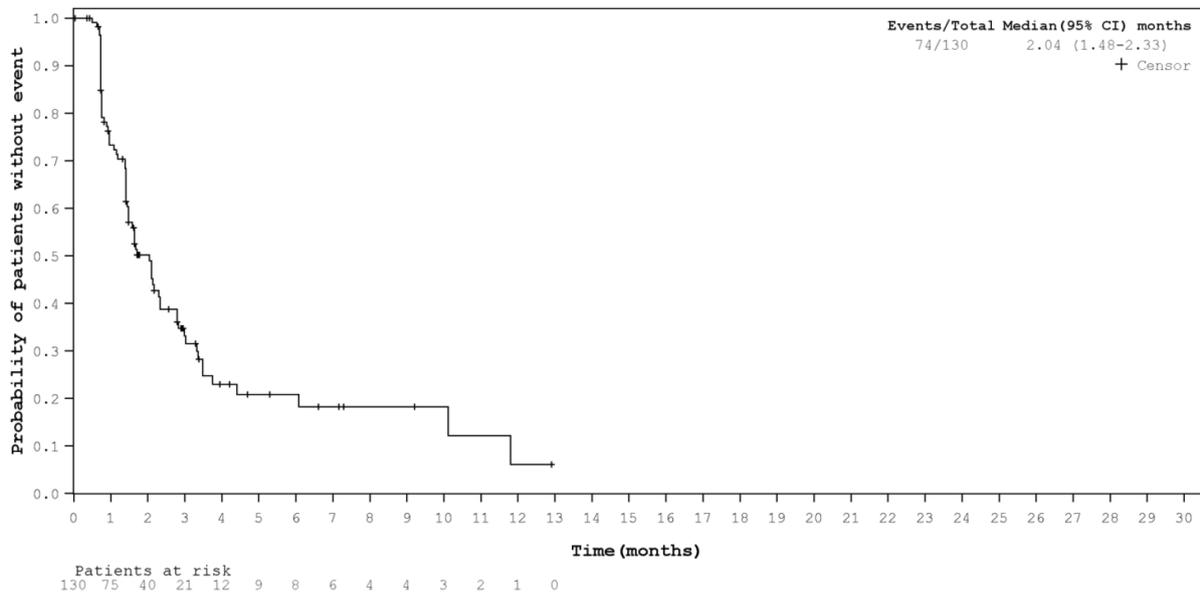


Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve zum FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte; 3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2  
Quelle: (43)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell bis einschließlich Zyklus 9)

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 2 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	97	97
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,23 (0,10) [0,04; 0,41]	0,23 (0,10) [0,04; 0,41]
<b>Zyklus 3 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	66	66
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,31 (0,11) [0,10; 0,52]	0,31 (0,11) [0,10; 0,52]
<b>Zyklus 4 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	52	52
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,71 (0,12) [0,47; 0,95]	0,71 (0,12) [0,47; 0,95]
<b>Zyklus 5 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	41	41
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,81 (0,14) [0,54; 1,08]	0,81 (0,14) [0,54; 1,08]
<b>Zyklus 6 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	29	29
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,86 (0,16) [0,54; 1,18]	0,86 (0,16) [0,54; 1,18]
<b>Zyklus 7 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	25	25
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,78 (0,18) [0,42; 1,13]	0,78 (0,18) [0,42; 1,13]
<b>Zyklus 8 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	19	19
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,88 (0,20) [0,48; 1,28]	0,88 (0,20) [0,48; 1,28]

Studie LOTIS-2	Loncastuximab tesirin	
	1. Datenschnitt vom 06.04.2020	3. Datenschnitt vom 01.03.2021
<b>Zyklus 9 Tag 1</b>		
Anzahl Patienten in der Auswertung – N	16	16
<b>FACT-G GP5</b> – LS-Mean Veränderung zu Studienbeginn (SE) [95 %-KI]	0,58 (0,22) [0,14; 1,02]	0,58 (0,22) [0,14; 1,02]
Es wurde ein MMRM angewandt, das den Ausgangswert und die vordefinierten Visiten bis zum Besuch des Zyklus 9 Tag 1 als feste Effekte einschloss. FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; GP5: General Population 5; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; SE: Standardfehler. Quelle: (42, 43)		

Gemäß der Verlaufskurve des FACT-G GP5 zeigt sich, dass sich die durch Nebenwirkungen hervorgerufene Belastung der Behandlung während der Studie LOTIS-2 im Vergleich zu Zyklus 2 Tag 1 stabil verhielt und nur geringfügig erhöht war. Die Ergebnisse der beiden dargestellten Datenschnitte unterscheiden sich nicht (siehe Tabelle 4-84).

Die Verlaufskurven zur Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells für den FACT-G GP5 in der Studie LOTIS-2 befinden sich in Abbildung 104 und Abbildung 105.

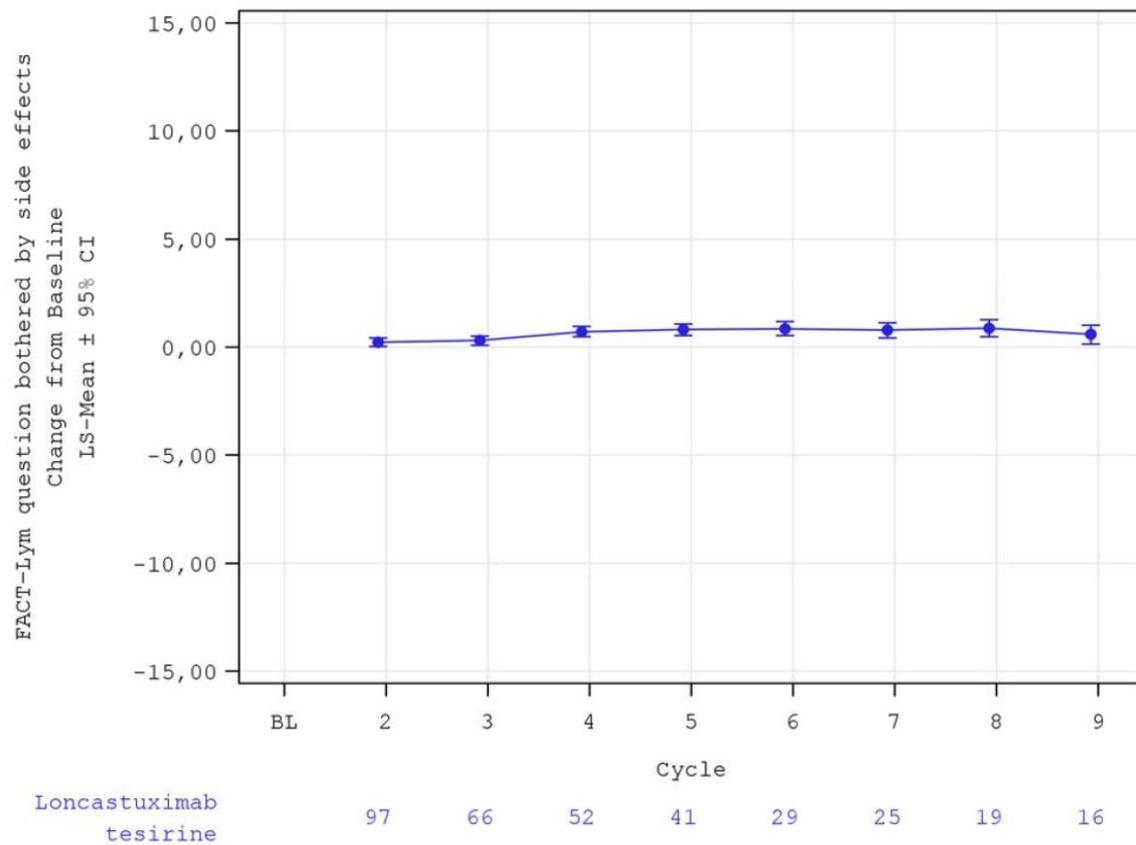


Abbildung 104: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-G GP5 gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (1. Datenschnitt vom 06.04.2020) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (42)

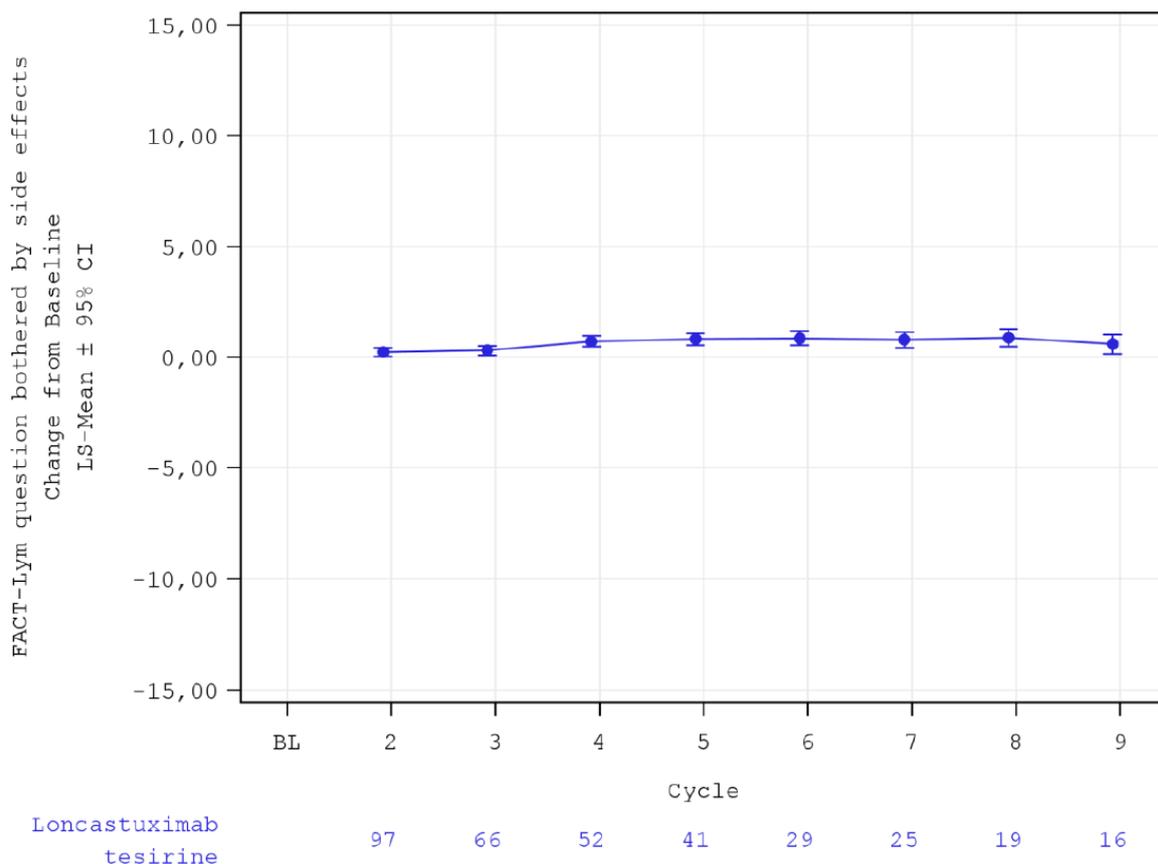


Abbildung 105: Graphischer Verlauf der Veränderung des FACT-G GP5 gegenüber Studienbeginn auf Basis des MMRM-Modells (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) – Studie LOTIS-2

BL: Studienbeginn; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; Mean: Mittelwert.

Quelle: (43)

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

Da nur eine relevante Studie im AWG vorlag, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage des G-BA sowie der Methodik des IQWiG im Methodenpapier sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) untersucht werden (13, 15). Interaktionstests sind im Rahmen einarmiger Studien nicht möglich, weshalb die Subgruppenanalysen zur Studie LOTIS-2 im Anhang 4-G deskriptiv dargestellt werden.

Im Anhang 4-G werden die in Tabelle 4-85 aufgeführten und in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen deskriptiv dargestellt (46, 47). Umfasste ein Subgruppenmerkmal weniger als 10 Patienten, wurden nur die Ereigniszahlen ohne Angaben von Effektschätzern dargestellt. Auf das Kriterium von mindestens 10 Ereignissen bei dichotomen Endpunkten wurde in der Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie LOTIS-2

Subgruppe	Gesamtüberleben	Ansprechen	PFS	RFS	EQ-5D VAS	FACT-Lym	UE	FACT-G GP5
Altersgruppe <sup>a</sup>	○	●/○	○	○	○	○	●/○	○
Geschlecht <sup>b</sup>	○	●/○	○	○	○	○	●/○	○
Region-1 <sup>c</sup>	○	●/○	○	○	○	○	●/○	○
Region-2 <sup>d</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○
Ethnie <sup>e</sup>	○	○	○	○	○	○	●/○	○
Primärdiagnose <sup>f</sup>	○	●/○	○	○	○	○	●/○	○
Bulky Erkrankung <sup>g</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Double/Triple-Hit <sup>h</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Ansprechkategorie auf die vorherige systemische Erstlinientherapie <sup>i</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Ansprechkategorie auf die letzte vorherige systemische Therapie <sup>j</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Ansprechkategorie auf eine beliebige vorherige systemische Therapie <sup>k</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○

Subgruppe	Gesamtüberleben	Ansprechen	PFS	RFS	EQ-5D VAS	FACT-Lym	UE	FACT-G GP5
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien <sup>l</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Transformation des DLBCL <sup>m</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsstadium <sup>n</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Keimfähige B-Zellen und aktivierte B-Zellen <sup>o</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Vorherige CAR-T-Therapie <sup>p</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
Arzneimittelformulierung <sup>q</sup>	○	●/○	○	○	○	○	●/○	○
Maximaler längster Durchmesser <sup>r</sup>	○	●/○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ●/○ Nur für ausgewählte Skalen/Bestandteile a priori geplant, Subgruppenanalysen zu den übrigen Skalen/Bestandteilen wurden post-hoc durchgeführt.</p> <p>a: &lt; 65, 65 – &lt; 75, ≥ 75</p> <p>b: Männlich, weiblich</p> <p>c: USA, UK, Italien, Schweiz<sup>s</sup></p> <p>d: USA, Europa</p> <p>e: Weiß, Nicht-Weiß</p> <p>f: DLBCL NOS, DLBCL, primär mediastinal<sup>s</sup>, HGBL mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 re-arrangements</p> <p>g: Ja<sup>s</sup>, nein</p> <p>h: Ja, nein</p> <p>i: Refraktär, Rezidiv, andere<sup>t</sup></p> <p>j: Refraktär, Rezidiv, andere<sup>t</sup></p> <p>k: Refraktär, Rezidiv</p> <p>l: 2 Linien, 3 Linien, &gt; 3 Linien</p> <p>m: Transformiert, de novo</p> <p>n : I, II, I/II<sup>u</sup>, III, IV, III/IV<sup>u</sup></p> <p>o: Keimfähig, aktiviert, unbekannt<sup>t</sup></p> <p>p: Ja, nein</p> <p>q: Gefrorene Flüssigkeit, lyophilisiert</p> <p>r: ≤ 5 cm, &gt; 5 – ≤ 7,5 cm, &gt; 7,5 – ≤ 10 cm, &gt; 10 cm, fehlend<sup>t</sup></p> <p>s: Die Ausprägung umfasst weniger als 10 Patienten, weshalb sie in den post-hoc Analysen nicht dargestellt wird.</p> <p>t: Innerhalb der post-hoc Analysen werden ausschließlich die Ausprägungen mit bekannten Werten dargestellt.</p> <p>u: Im Rahmen der post-hoc Analysen werden ausschließlich die einzelnen Krankheitsstadien dargestellt und keine Kombinationen dieser präsentiert.</p>								

Subgruppe	Gesamtüberleben	Ansprechen	PFS	RFS	EQ-5D VAS	FACT-Lym	UE	FACT-G GP5
<p>CAR-T: Chimäre Antigenrezeptor T-Zell-Therapie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; BCL: B-Zell Lymphom; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; GP5: General Population 5; HGBl: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; MYC: MYC Onkogen; ORR: Gesamtansprechrare; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RFS: Rezidivfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p> <p>Quelle: (16)</p>								

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

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

##### Studie LOTIS-2

###### *Studienbericht/Statistischer Analyseplan*

1. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY PROTOCOL: A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Amendment 4. Stand: 09.07.2019. 2019 (48).
2. ADC Therapeutics. Statistical Analysis Plan: A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Version: 2.0. Stand: 02.03.2020. 2020 (49).
3. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY REPORT: ADCT-402-201. A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Version: 1.0. Stand: 07.08.2020. 2020 (16).
4. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY REPORT: ADCT-402-201. A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Final Report. Stand: 11.04.2023. 2023 (50).

###### *Studienregistereinträge*

5. ADC Therapeutics S.A. ClinicalTrials.gov: NCT03589469. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2) [online]. Stand: 22.08.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589469> [Zugriff: 06.03.2022]. 2022 (32).
6. ADC Therapeutics S.A. ICTRP Search Portal: NCT03589469. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-2) [online]. Stand: 29.08.2022. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589469> [Zugriff: 06.03.2022]. 2022 (34).

7. ADC THERAPEUTICS SA. EU Clinical Trials Register: 2017-004288-11. Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004288-11/IT> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000 (33).

8. ADC Therapeutics S.A. ICTRP Search Portal: EUCTR2017-004288-11-IT. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). [online]. Stand: 07.01.2019. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004288-11-IT> [Zugriff: 06.03.2023]. 2019 (35).

### **Publikationen**

9. Caimi, P. F., Ai, W., Alderuccio, J. P., Ardeschna, K. M., Hamadani, M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(6): 790-800 (28).

10. Alderuccio, J. P., Ai, W. Z., Radford, J., Solh, M., Ardeschna, K. M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory high-grade B-cell lymphoma: a subgroup analysis from the LOTIS-2 study. *Blood Advances* 2022; 6(16): 4736-4739 (29).

11. Caimi, P. F., Ardeschna, K. M., Reid, E., Ai, W., Lunning, M. et al. The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(5): e335-e339 (30).

12. Spira, A., Zhou, X., Chen, L., Gnanasakthy, A., Wang, L. et al. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(3): 158-168 (31).

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

#### **Evidenzstufe**

Mit der Studie LOTIS-2 liegt eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie für das AWG vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerFO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) (13).

Die Studie LOTIS-2 wurde anhand des TREND-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-F). Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente (Klinisches Studienprotokoll [CSP], SAP, CSR) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 sowie dem 3. Datenschnitt vom 01.03.2021. Für das Gesamtüberleben findet eine zusätzliche Darstellung des finalen OS mit Stand vom 15.09.2022 statt. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

#### **Studienqualität**

##### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei der Studie LOTIS-2 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte hat für nicht-randomisierte Studien nicht zu erfolgen.

In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch eine Verblindung der Studienteilnehmer bzw. des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert (Anhang 4-F).

##### ***Validität der Endpunkte***

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden in der Studie LOTIS-2 standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen

Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Auch wenn für einarmige Studien das Verzerrungspotenzial generell als hoch zu bewerten ist, ist davon auszugehen, dass für die herangezogenen Endpunkte keine relevante Verzerrung zugrunde liegt.

Trotz des einarmigen Studiendesigns wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse als adäquat eingestuft, um die Beurteilung der Ergebnisse im Kontext der Schwere der Erkrankung sowie der vorhandenen weiteren Therapieoptionen einzuordnen. Auf Basis der einarmigen Studie LOTIS-2 kann insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

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

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

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

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

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

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

Der Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegt die einarmige Zulassungsstudie LOTIS-2 zugrunde.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021, welcher eine gemeinsame Bewertung anhand aller patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ermöglicht (siehe Tabelle 4-86). Basierend auf den vergleichbaren Ergebnissen zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 ergibt sich insgesamt keine abweichende Zusatznutzenbewertung. Ergänzend erfolgt die Darstellung des finalen Gesamtüberlebens mit Datenschnitt vom 15.09.2022. Das einarmige Studiendesign ermöglicht insgesamt die Einstufung eines Zusatznutzens mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes.

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der für die Zusatznutzenableitung relevanten Ergebnisse aus der Studie LOTIS-2

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<p>3. Datenschnitt vom 01.03.2021</p> <p>Patienten mit Ereignis: 96/145 (66,2 %)</p> <p>Monate (Median): 9,53</p> <p>95 %-KI: [6,93; 11,47]</p> <p>Finaler Datenschnitt vom 15.09.2022</p> <p>Patienten mit Ereignis: 97 (66,9 %)</p> <p>Monate (Median): 9,53</p> <p>95 %-KI: [6,74; 11,47]</p>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Ansprechen	<p><u>ORR<sup>a</sup></u></p> <p>Patienten mit Ereignis: 70/145 (48,3 %)</p> <p>95 %-KI: [39,9; 56,7]</p>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<p><u>CRR<sup>a</sup></u></p> <p>Patienten mit Ereignis: 36/145 (24,8 %)</p> <p>95 %-KI: [18,0; 32,7]</p>	
	<p><u>DOR<sup>a</sup></u></p> <p>Patienten mit Ereignis: 23/70 (32,9 %)</p> <p>Monate (Median): 13,37</p> <p>95 %-KI: [6,87; n. e.]</p>	
	<p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Patienten mit CR und PR: N = 70</p> <p>Median: 41,0 Tage bzw. 1,3 Monate</p> <p>95 %-KI (Tage): [35; 247]</p> <p><u>Zeit bis zum vollständigen Ansprechen</u></p> <p>Patienten mit CR: N = 36</p> <p>Median: 47,0 Tage bzw. 1,5 Monate</p> <p>95 %-KI (Tage): [36; 426]</p>	
PFS <sup>a</sup>	<p>Patienten mit Ereignis: 73 (50,3 %)</p> <p>Monate (Median): 4,93</p> <p>95 %-KI: [2,89; 8,31]</p>	
RFS <sup>a</sup>	<p>Patienten mit Ereignis: 6/36 (16,7 %)</p> <p>Monate (Median): n. e.</p> <p>95 %-KI: [13,37; n. e.]</p>	
EQ-5D VAS	<p>Patienten mit Ereignis: 53/130 (40,8 %)</p> <p>Monate (Median): 4,73</p> <p>95 %-KI: [2,83; 7,16]</p>	

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	<u>Körperliches Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 46/130 (35,4 %) Monate (Median): 5,78 95 %-KI: [3,48; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Soziales/Familiäres Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 40/130 (30,8 %) Monate (Median): 8,11 95 %-KI: [4,83; n. e.]	
	<u>Emotionales Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 39/130 (30,0 %) Monate (Median): 9,69 95 %-KI: [5,29; 12,22]	
	<u>Funktionelles Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 50/130 (38,5 %) Monate (Median): 5,09 95 %-KI: [4,21; 10,64]	
	<u>Lymphom Subskala</u> Patienten mit Ereignis: 23/130 (17,7 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [6,90; n. e.]	
	<u>Lymphom Trial Outcome Index</u> Patienten mit Ereignis: 30/130 (23,1 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [5,55; n. e.]	
	<u>FACT-G Gesamtscore</u> Patienten mit Ereignis: 36/130 (27,7 %) Monate (Median): 9,69 95 %-KI: [4,99; 12,22]	
	<u>FACT-Lymphom Gesamtscore</u> Patienten mit Ereignis: 25/130 (19,2 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [12,22; n. e.]	

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Sicherheit</b>		
UE	Patienten mit Ereignis: 143/145 (98,6 %) Monate (Median): 0,13 95 %-KI: [0,07; 0,16]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	Patienten mit Ereignis: 141/145 (97,2 %) Monate (Median): 0,13 95 %-KI: [0,07; 0,16]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Patienten mit Ereignis: 107/145 (73,8 %) Monate (Median): 1,45 95 %-KI: [0,95; 2,40]	
SUE	Patienten mit Ereignis: 57/145 (39,3 %) Monate (Median): 6,44 95 %-KI: [3,48; n. e.]	
UE, die zum Abbruch der Studien- medikation führen	Patienten mit Ereignis: 36/145 (24,8 %) Monate (Median): 9,10 95 %-KI: [5,62; 19,38]	
UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion	<u>UE</u> Patienten mit Ereignis: 6/145 (4,1 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3)</u> Patienten mit Ereignis: 6/145 (4,1 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Patienten mit Ereignis: 0/145 (0,0 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>SUE</u> Patienten mit Ereignis: 0/145 (0,0 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	Patienten mit Ereignis: 74/130 (56,9 %) Monate (Median): 2,04 95 %-KI: [1,48; 2,33]	

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Beurteilung gemäß unabhängigem Review.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen; CRR: Gesamtansprechrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; GP5: General Population 5; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RFS: Rezidivfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.</p>		

In der Studie LOTIS-2 zu Loncastuximab tesirin wurde eine breite und repräsentative Patientenpopulation mit r/r DLBCL einschließlich der gängigen Subtypen mit Hochrisikomerkmale, wie z. B. Double-Hit/Triple-Hit Lymphome (HGBL), ein transformiertes DLBCL, einer primär refraktären Erkrankung oder einer refraktären Erkrankung gegenüber allen vorherigen Therapien, untersucht. Weiterhin wurde die Rekrutierung auch nicht hinsichtlich einer Eignung für eine Transplantation eingeschränkt. Der nachfolgend beschriebene Wirksamkeitsnachweis von Loncastuximab tesirin stellt auf Basis der eingeschlossenen Patientenpopulation einen vergleichsweise größeren Nutzen und eine bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als in einem sehr selektiv ausgewählten Patientenkollektiv dar.

### ***Mortalität***

Die Patienten gemäß Zulassungspopulation mit einem r/r DLBCL und HGBL befinden sich in einer palliativen Therapiesituation, in der u. a. eines der primären Therapieziele die Verlängerung des Gesamtüberlebens darstellt. Für die stark vorbehandelten Patienten gibt es keinen einheitlichen Therapiestandard und die Krankheitsprognose der Patienten mit Therapieversagen bzw. fehlendem Ansprechen in der zweiten Linie ist sehr schlecht. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist folglich für das zugrundeliegende Patientenkollektiv mit begrenzter Überlebensdauer von hoher Patientenrelevanz.

Das mediane Gesamtüberleben in den nachfolgenden Therapielinien betrug lange Zeit nur noch etwa 6 Monate mit 2-Jahres-Überlebensraten von 17 % (5, 51, 52). Mit Einführung der neuen Kombinationstherapien für nicht hochdosis-fähige Patienten, wie Pola-BR und Tafa-Len, konnte das mediane Gesamtüberleben unter Studienbedingungen auf mediane 12,4 bis 33,5 Monate erhöht werden (53, 54). Die zugehörigen Studienpopulationen betrachteten jedoch zumeist Patienten, welche weniger als zwei Vortherapien erhalten haben oder weniger bis keine Hochrisikomerkmale aufwiesen (9, 10). Real-World-Daten zu Pola-BR bei Patienten mit intensiver Vorbehandlung zeigen hingegen ein medianes Gesamtüberleben von 8,2 bis 9,0 Monate (55). Bei alleiniger Betrachtung von Patienten ab der Drittlinie ist zu beobachten, dass das mediane Gesamtüberleben unter Pola-BR nur noch 7,1 Monate beträgt (56). Auch unter der Kombinationstherapie Tafa-Len sind mit medianen 6,0–6,2 Monaten niedrigere Überlebenszeiten in der Drittlinienbehandlung sowie unter Einbezug von Patienten mit Hochrisikomerkmale, welche nicht Bestandteil der Studie waren, festzustellen (56, 57).

Zusammenfassend zeigt sich ein Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben unter Pola-BR und Tafa-Len bei der Behandlung von Patienten in der dritten Behandlungslinie im Vergleich zur Zweitlinientherapie (56).

Für die kurativ intendierten CAR-T-Therapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte ein medianes Gesamtüberleben von 8,2 bis 15,7 Monaten in den Zulassungsstudien beobachtet werden. Die 2-Jahres-Überlebensrate unter der CAR-T-Therapie Tisagenlecleucel betrug 33,0 % (58, 59). Den Studien liegt ein selektiveres Patientenkollektiv mit Eignung für eine CAR-T-Therapie und entsprechendem Gesundheitszustand zugrunde.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die beobachteten Überlebenszeiten stark abhängig von der untersuchten Patientenpopulation sind und mit dem Anteil an Hochrisikopatienten sowie der Therapielinie deutlich zurückgehen. Eine Bewertung der Überlebensverlängerung sowie der klinischen Relevanz hat unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Charakteristika zu erfolgen und ist über die Studien hinweg nicht unmittelbar vergleichbar.

In der Zulassungsstudie LOTIS-2 verstarben bis zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 insgesamt 96 der 145 Patienten (66,2 %). Die mediane Überlebensdauer betrug 9,53 Monate (95 %-KI [6,93; 11,47]). Zu Monat 12 und Monat 24 lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 39,0 % (95 %-KI [30,8; 47,1]) bzw. 27,4 % (95 %-KI [19,5; 35,9]) und war damit im deskriptiven Vergleich nach 24 Monaten in etwa vergleichbar zur CAR-T-Therapie Tisagenlecleucel (2-Jahresüberlebensrate: 33,0 %).

Zum finalen Datenschnitt vom 15.09.2022 verstarben mit 66,9 % in etwa vergleichbar viele Studienteilnehmer wie zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021. Das mediane Gesamtüberleben betrug daher weiterhin 9,53 Monate (95 %-KI [6,74; 11,47]). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren lag bei 28,6 % (95 %-KI [21,2; 36,5]).

Hinsichtlich der Patienten mit HGBL wurde das Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt noch nicht erreicht.

### *Gesamtschau Mortalität*

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale, stellt das erzielte mediane Gesamtüberleben von 9,53 Monaten sowie einer 3-Jahres-Überlebensrate von 28,6 % unter der Monotherapie Loncastuximab tesirin bei dieser intensiv vorbehandelten Patientenpopulation eine therapierelevante Verbesserung dar und ist somit von hoher Relevanz für die klinische Versorgung. Für die Nutzenkategorie Mortalität kann daher ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### *Morbidität*

#### *Ansprechen*

Das Therapieansprechen ist eines der primären Ziele in der Behandlung von DLBCL-Patienten. Das Ausbleiben eines Ansprechens resultiert zum einen in einem Therapieversagen und geht

zum anderen mit einem direkten Behandlungswechsel einher. Somit stellt das Therapieansprechen auch gemäß der deutschen Leitlinien ein unmittelbar relevantes Instrument zur Therapiesteuerung dar (3, 4) und ist bei den Patienten mit einer spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden (18). Auch die Zeit bis zum Ansprechen, insbesondere eines vollständigen Ansprechens, ist für die Patienten im AWG von großer Bedeutung, um bei der vorliegenden schlechten Krankheitsprognose eine schnelle Krankheitskontrolle zu erzielen oder sogar ein „Bridging“ zu einer potenziell kurativen Therapie zu ermöglichen. Von zentraler Bedeutung für die Patienten ist auch die Dauer des Ansprechens, da das Ende des Tumorsprechens mit einer Krankheitsprogression oder einem Rezidiv in Verbindung stehen. Weiterhin sind nach der intensiven Vorbehandlung die verfügbaren Therapiemöglichkeiten stark begrenzt sowie oftmals zusätzlich durch begleitende Komorbidität oder einen verringerten Gesundheitszustand weiter eingeschränkt. Folglich ist das Therapieansprechen im AWG als direkt patientenrelevant einzustufen.

Mit Ansprechraten von 40–60 % sind unter den Kombinationstherapien Pola-BR und Tafa-Len bis zu 60 % der Patienten weiterhin nicht durch diese Therapien behandelbar. Zudem haben über die Hälfte der Patienten kein langfristiges bzw. nachhaltiges Ansprechen (Pola-BR – DOR  $\geq$  12 Monate: 48 %) (9, 10, 60). Hinzu kommt, dass Patienten mit gängigen Subtypen, d. h. Patienten mit Hochrisikomeerkmalen, wie einer primär refraktären Erkrankung oder HGBL, in den Studien kaum oder nur unzureichend untersucht wurden (9, 10). In der Studie L-MIND zu Tafa-Len wurden diese Patienten vollständig von der Rekrutierung ausgeschlossen (9). Ein erstes Therapieansprechen wurde unter der Behandlung mit Pola-BR und Tafa-Len jeweils nach etwa zwei Monaten erreicht, dies entspricht für Pola-BR ungefähr vier Behandlungszyklen bzw. unter der Behandlung mit Tafa-Len etwa elf Injektionen Tafasitamab (9, 10). Die im klinischen Alltag relevantere Zeit bis zum vollständigen Ansprechen tritt unter Tafa-Len mit medianen 6,8 Monaten deutlich später unter der Behandlung ein (61).

Die erzielte ORR unter den CAR-T-Therapien ist mit 35,9 % (Tisagenlecleucel) bis 77,5 % (Axicabtagen-Ciloleucel) vergleichsweise hoch. Allerdings wird ein dauerhaftes Ansprechen hauptsächlich nur bei Patienten erzielt, die vollständig auf die Therapie ansprechen (CR: 26,3 % [Tisagenlecleucel] bis 55,0 % [Axicabtagen-Ciloleucel]). Während eine mediane Ansprechdauer unter Tisagenlecleucel nicht erreicht wurde, betrug diese unter der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel 11,1 Monate (95 %-KI [4,2; n. e.]) (28, 62, 63).

Insgesamt besteht damit weiterhin ein Bedarf an Therapien, auf die die Patienten generell in einem hohen Maße ansprechen und das Ansprechen schnell eintritt und nachhaltig bzw. langanhaltend ist.

In der Studie LOTIS-2 erreichten mit 48,3 % fast die Hälfte aller Patienten (70/145; 95 %-KI [39,9; 56,7]) ein OR, beurteilt anhand eines unabhängigen Reviews. Als BOR erzielten 24,8 % (36/145) eine CR und 23,4 % (34/145) eine PR. Während die Erkrankung bei 15,2 % der Studienpopulation (22/145) stabil blieb, erfuhren 20,7 % der Patienten (23/145) im Verlauf der Studie eine Krankheitsprogression. Die Ergebnisse zur CRR konnten anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalyse unter Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt (72/145; 49,7 %) bestätigt werden.

Von den 70 Patienten, welche eine CR oder PR gemäß unabhängigem Review erfahren haben, wiesen 32,9 % (23/70) der Patienten eine Krankheitsprogression auf oder waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben. Die mediane DOR betrug 13,37 Monate (95 %-KI [6,87; n. e.]) und war damit als sehr langanhaltend zu beurteilen. Die mediane DOR für Patienten mit einer CR wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines andauernden Ansprechens lag zu Monat 12 bei 54,8 % (95 %-KI [37,9; 68,8]) und zu Monat 24 sogar noch bei 40,1 % (95 %-KI [20,8; 58,7]). Auch die DOR auf Basis von klinischen Parametern einer Krankheitsprogression zeigte bei einer Ereignisrate von 34,4 % mit medianen 13,37 Monate (95 %-KI [5,98; n. e.]) vergleichbare Ergebnisse zur Hauptanalyse.

Im Rahmen der LOTIS-2 Studie wurde ein sehr zeitnahes Ansprechen unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin festgestellt. Die kurze Zeit bis zum Therapieansprechen von medianen 41 Tagen (95 %-KI [35; 247]) bzw. 1,3 Monaten verdeutlicht, dass die Mehrheit der Therapieansprecher bereits nach zwei Dosen der Intervention (erster Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung) ein Ansprechen zeigte. Das schnelle Ansprechen umfasst hierbei auch das Erreichen einer CR, welche im Median nach 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten eintrat. Dies ist vor allem für die Behandlung eines aggressiven, schnell fortschreitenden DLBCL von großer Bedeutung.

Bezüglich der Patienten mit Hochrisikomerkmale konnte bei HGBL-Patienten mit 45,5 % (5/11) ein hoher Anteil an Patienten mit einer CR erzielt werden. Die DOR wurde bei den HGBL-Patienten noch nicht erreicht, es wies jedoch nur ein Patient (1/5; 20,0 %) ein Ereignis auf.

### *PFS*

Das PFS ist durch die frühe Sensitivität der Behandlungseffektivität nach mehreren Therapielinien ein häufig herangezogener Endpunkt mit breiter Akzeptanz (17, 21) und entspricht dem klinischen Versorgungsalltag, dem nach eine Krankheitsprogression basierend auf radiologischen Markern sowie Laborparametern diagnostiziert wird. Weiterhin stellt das PFS ein entscheidendes Therapiekriterium zur Initiierung eines nachfolgenden Behandlungsregimes dar und gibt Aufschluss über die Krankheitskontrolle der Patienten. Daher wird eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression oder des Todes durch den Endpunkt PFS als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit angesehen.

Etwa die Hälfte der Patienten (50,3 %; 73/145) hatte in der Studie LOTIS-2 ein PFS-Ereignis gemäß unabhängigem Review. Das mediane PFS betrug 4,93 Monate (95 %-KI [2,89; 8,31]). Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein PFS-Ereignis zu erleiden oder verstorben zu sein lag zu Monat 12 bei 33,5 % (95 %-KI [23,3; 44,0]) und zu Monat 24 bei 24,5 % (95 %-KI [14,5; 36,0]).

Während unter Beurteilung des PFS gemäß Einstufung durch den Prüfarzt mit 72,4 % (medianes PFS: 2,89 Monate (95 %-KI [2,63; 3,91])) ein etwas höherer Anteil an Patienten ein PFS-Ereignis aufwies, bestätigte die Sensitivitätsanalyse anhand einer klinischen Progression als Ereignis (53,8 %; medianes PFS: 4,40 Monaten (95 %-KI [2,73; 7,23])) das Resultat der Hauptanalyse.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der vorherrschenden schlechten Krankheitsprognose sowie dem weiterhin bestehenden Anteil ohne Therapieansprechen, ist insbesondere beim zugrundeliegenden Patientenkollektiv ein zeitnahes Krankheitsfortschreiten nicht unerwartet.

Hinsichtlich der HGBL-Patienten wiesen sechs der elf Patienten (54,5 %) eine Krankheitsprogression oder das Ereignis eines Todes auf. Die mediane Zeit bis zum PFS betrug 9,13 Monate (95 %-KI [1,31; n. e.]).

#### *RFS*

Das RFS ist in der Therapiesituation des r/r DLBCL und HGBL bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes einer Studienmedikation von hohem Interesse sowie Bedeutung. Das RFS bildet die Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Rezidivs oder bis Eintritt des Todes nach einer vollständigen Remission ab und spiegelt daher unmittelbar die Wirksamkeit und langfristige Krankheitskontrolle wider.

In der Studie LOTIS-2 konnte nur bei sechs der 36 Patienten (16,7 %) mit erreichter CR ein Rezidiv oder Tod nachgewiesen werden. Das mediane RFS wurde noch nicht erreicht (95 %-KI [13,37; n. e.]). Die Wahrscheinlichkeit kein RFS-Ereignis zu Monat 12 und Monat 24 zu erlangen, lag bei 83,2 % (95 %-KI [60,5; 93,5]) bzw. bei 71,7 % (95 %-KI [46,5; 86,6]).

Von den fünf HGBL-Patienten mit einem vollständigen Ansprechen, konnte bei nur einem Patienten (20,0 %; 1/5) ein Rezidiv beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde noch nicht erreicht.

#### *EQ-5D VAS*

Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ab und spiegelt in aggregierter Form die Morbidität wider. Weiterhin können durch die Beantwortung des Gesundheitszustandes durch den Patienten mögliche Einflüsse und Belastungen durch die Therapie sowie den Therapieverlauf unter der Behandlung abgebildet werden. In der Studie LOTIS-2 wurde der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS erstmalig im Rahmen der Zulassungsstudien neuerer Therapien untersucht.

Eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte im Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wiesen 40,8 % (53/130) und damit weniger als die Hälfte der Patienten in der PRO-Analyse-Population auf. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer zeigte demnach eine Verbesserung oder einen stabilen Gesundheitszustand. Eine Verschlechterung trat im Median erst nach 4,73 Monaten (95 %-KI [2,83; 7,16]) ein.

Über den Studienverlauf hinweg ist erkennbar, dass sich, mit Ausnahme zu Zyklus 2 Tag 1, die durchschnittliche Veränderung gegenüber Studienbeginn im Gesundheitszustand unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin bis zum Zyklus 9 Tag 1 verbesserte. Folglich lässt sich anhand der mittleren Veränderung im EQ-5D VAS ein Trend zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Laufe der Zeit ableiten. Daraus lässt sich schließen, dass die Behandlung mit Loncastuximab tesirin die Patienten nicht signifikant beeinträchtigt bzw.

das hohe Therapieansprechen und die gute Krankheitskontrolle unter Loncastuximab tesirin zum Erhalt bzw. Verbesserung des Gesundheitszustandes beitragen.

### *Gesamtschau Morbidität*

Die Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielte bei stark vorbehandelten Patienten mit DLBCL, einschließlich Hochrisikomerkmale wie primärer Refraktärität, eine hohe Ansprechrate (48,3 %), ein schnelles Therapieansprechen (im Median 1,3 Monate bis zum ersten Ansprechen sowie 1,5 Monate bis zum vollständigen Ansprechen) und insbesondere ein langanhaltendes bzw. dauerhaftes Ansprechen von 13,37 Monaten, welches auch nach Absetzen der Therapie noch anhielt. Neben einem teils höheren Anteil an Patienten mit einem langanhaltenden Ansprechen bzw. einem andauernderen Ansprechen als bei den Vergleichstherapien, trat ein Therapieansprechen unter der Monotherapie Loncastuximab tesirin schneller ein und war dementsprechend auch früher zu beurteilen. Dies bringt einen weiteren Vorteil mit sich, da die Patienten ohne Therapieansprechen der Therapie nicht länger ausgesetzt werden müssen als notwendig.

Auch die EMA erkennt die Ergebnisse zur Gesamtansprechrate als klinisch bedeutsam bzw. zur Dauer des Ansprechens als klinisch hochrelevant an (2). Das hohe Ansprechen unter der Behandlung spiegelte sich gleichzeitig auch in einer guten Krankheitskontrolle (medianes PFS: 4,93 Monate; RFS zu Monat 24: 71,7 %) unter Loncastuximab tesirin wider, welche zudem zwölf Patienten in der Studie LOTIS-2 ein „Bridging“ (Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung) zur SZT ermöglichte. Gleichzeitig konnte anhand des patientenberichteten Fragebogens EQ-5D VAS nachgewiesen werden, dass die Mehrheit der Patienten keine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte im Gesundheitszustand erlitt und sich über den Verlauf der Studie vielmehr ein Trend zur Verbesserung zeigte.

Zusammenfassend erweist sich Loncastuximab tesirin als sehr wirksam. Die positiven Effekte in der Nutzenkategorie Morbidität sind unter Berücksichtigung des Erhalts bzw. Trends zur Verbesserung des Gesundheitszustandes von hoher klinischer Relevanz. Für die Nutzenkategorie Morbidität kann daher mindestens ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der dritten Behandlungslinie der DLBCL kommt aufgrund der intensiven Vorbehandlung und der palliativen Therapiesituation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten eine besondere Rolle zu. In der palliativen Therapiesituation bestehen die primären Behandlungsziele aus einer Lebensverlängerung, der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomvermeidung/-kontrolle (3, 4). Gemäß einer Real-World-Studie zeigten Patienten mit DLBCL im Vergleich zu einer allgemeinen Krebsreferenzpopulation eine signifikant schlechtere Lebensqualität und eine hohe Symptombelastung. Patienten mit DLBCL in der Drittlinie hatten eine signifikant schlechtere Lebensqualität als Patienten in früheren Therapielinien, was einen ungedeckten Bedarf an neuen Behandlungsoptionen zum Erhalt oder der Verbesserung der Lebensqualität in späteren Therapielinien unterstreicht (64).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LOTIS-2 anhand des FACT-Lym beurteilt. In den Skalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden, Lymphom-Subskala, Lymphom TOI, FACT-G Gesamtscore und FACT-Lymphom Gesamtscore erfuhren zwischen 17,7 % (Lymphom Subskala) und 38,5 % (Funktionelles Wohlbefinden) der Patienten eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte. Damit konnte beim überwiegenden Anteil der Patienten in der Studie die Lebensqualität stabilisiert und erhalten werden. Eine Verschlechterung trat im Median für das funktionelle (5,09 Monate (95 %-KI [4,21; 10,64]) und körperliche Wohlbefinden (5,78 Monate (95 %-KI [3,48; n. e.] am frühesten ein. Für die Lymphom-Subskala, den Lymphom TOI sowie den Lymphom Gesamtscore konnte eine klinisch relevante mediane Zeit bis zur Verschlechterung von 12,22 Monaten unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielt werden. Auch für den FACT-G Gesamtscore war die Zeit bis zur Verschlechterung mit medianen 9,69 Monaten klinisch relevant verzögert.

Über den Studienverlauf hinweg konnte ebenfalls hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-Lym überwiegend ein Erhalt bzw. eine Stabilisierung unter Loncastuximab tesirin beobachtet werden. Für das emotionale Wohlbefinden sowie die Lymphoma-Subskala war sogar eine leichte Tendenz der Verbesserung zu erkennen.

#### *Gesamtschau zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Mit Loncastuximab tesirin steht im AWG eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von DLBCL-Patienten über eine längere Zeit stabilisieren sowie teils sogar verbessern kann.

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

#### ***Sicherheit***

UE stellen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten dar, der zur Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann.

Die gegenwärtigen Therapieoptionen gehen mit erheblichen Toxizitäten einher, was basierend auf der starken Vorbehandlung und dem damit einhergehenden schlechteren Allgemeinzustand sowie Komorbiditäten eine Herausforderung darstellen kann. Während unter den CAR-T-Therapien häufig ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Enzephalopathien auftreten, zeigen sich unter Pola-BR schwere Fälle einer peripheren Neuropathie, febrilen Neutropenie oder Laboranomalien (Thrombozytopenien, Neutropenien oder eine Anämie). Ebenso konnten unter Tafa-Len häufig schwere Neutropenien, Thrombozytopenien, febrile Neutropenien oder Infektionen beobachtet werden (53, 54, 58, 59). Für das zugrundeliegende Patientenkollektiv bedarf es daher innovative Therapien mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, welches u. a. auch die Behandlung von Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand ermöglicht.

Nachfolgend werden die unter der Behandlung aufgetretenen UE dargestellt, welche unabhängig vom Zusammenhang mit der Intervention Loncastuximab tesirin erhoben wurden.

#### *Gesamtraten zu den UE*

In der Studie LOTIS-2 trat bei 98,6 % (143/145) der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf. Von diesen wiesen 141 Studienteilnehmer auch mindestens ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) UE (97,2 %) auf. Die Gesamtrate an UE sowie die nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE traten mit medianen 0,13 Monaten (95 %-KI [0,07; 0,16]) früh unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin ein.

Mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  wiesen 73,8 % (107/145) der Studienteilnehmer auf und 39,3 % (57/145) hatten mindestens ein SUE. Während ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  zeitnah nach der Einnahme der Intervention beobachtet werden konnte (Median: 1,45 Monate; 95 %-KI [0,95; 2,45]), trat ein SUE im Median erst nach 6,44 Monaten (95 %-KI [3,48; n. e.]) auf. Ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE wurde bei 24,8 % (36/145) der Patienten berichtet (Median: 9,10 Monate; 95 %-KI [5,62; 19,38]). Die Hauptgründe für einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE lagen im Nachweis von anormalen Leberfunktionstest, wie einer erhöhten  $\gamma$ -GT oder einer erhöhten alkalischen Phosphatase im Blut.

In Bezug auf die progressionsbereinigten UE ergaben sich für die UE und nicht schweren UE (CTCAE Grad < 3) keine abweichenden Ergebnisse zur Hauptanalyse. Hingegen konnte bei einem Patienten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad  $\geq 3$  (73,1 %) sowie bei zwei Patienten ein SUE (37,9 %) einer Krankheitsprogression zugeordnet werden.

#### *AESI*

Nur sechs Patienten (4,1 %) zeigten im Verlauf der Studie ein AESI einer infusionsbedingten Reaktion, welche allesamt als nicht schwer (CTCAE Grad < 3) klassifiziert wurden. Kein Patient erlitt ein schweres (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) oder schwerwiegendes Ereignis.

#### *UE nach SOC und PT*

In der Studie LOTIS-2 waren bei den Patienten mit mindestens einem UE unter Loncastuximab tesirin u. a. am häufigsten Ereignisse aus den Systemorganklassen der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, gastrointestinale Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen betroffen. Zu den häufigsten Ereignissen zählten u. a. eine  $\gamma$ -GT-Erhöhung (42,1 %), Neutropenie (40,0 %), Thrombozytopenie (33,1 %), Fatigue (27,6 %), Anämie (26,2 %), Übelkeit (23,4 %), Husten (22,1 %), Ödem peripher und alkalische Phosphatase im Blut erhöht (je 20,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde auf Ebene der PT für kein Ereignis erreicht.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT*

Mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) trat bei den Patienten in den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Mehr als 5 % Häufigkeit wurden bei den PT Neutropenie (26,2 %), Thrombozytopenie (17,9 %),  $\gamma$ -GT-Erhöhung (17,2 %), Anämie (10,3 %), Leukopenie (9,0 %), Lymphopenie und Hypophosphatämie (je 5,5 %) berichtet.

#### *SUE nach SOC und PT*

Hinsichtlich der SUE konnten nur wenige Ereignisse unter Loncastuximab tesirin in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,3 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7,6 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (6,2 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (je 5,5 %) beobachtet werden. Kein PT erreichte den zugrundeliegenden Schwellenwert für die Darstellung des jeweiligen Ereignisses.

#### *FACT-G GP5*

Für die Einzelfrage FACT-G GP5 („I am bothered by side effects of treatment“) zeigte sich eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte bei 74 der 130 Patienten (56,9 %). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 2,04 Monate (95 %-KI [1,48; 2,33]). Gemäß der Verlaufskurve des FACT-G GP5 konnte festgestellt werden, dass sich die durch die Nebenwirkungen hervorgerufene Belastung der Behandlung im Vergleich zu Zyklus 2 Tag 1 stabil verhielt und nur geringfügig erhöht war. Das vergleichsweise geringe Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE spiegelte sich in nur einer geringen Belastung durch die UE wider, welche die Lebensqualität der Patienten nicht negativ beeinträchtigte.

#### *Gesamtschau Sicherheit*

Das Sicherheitsprofil von Loncastuximab tesirin erweist sich insgesamt als sicher und gut verträglich. Die meisten unter der Behandlung aufgetretenen Ereignisse waren mit Ausnahme von Laboranomalien von leichtem bis moderatem Schweregrad. Für die wenigen schweren und schwerwiegenden hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind in der Fachinformation klare Handlungsanweisungen ausgewiesen, u. a. Dosismodifikationen, wodurch ein Umgang mit diesen klar definiert ist. Auch infusionsbedingte Reaktionen traten kaum und ausschließlich von nicht schwerem Schweregrad auf. Zudem stellten die unter Loncastuximab tesirin auftretenden Ereignisse für die Studienteilnehmer keine beeinträchtigende Belastung dar, wie anhand der Fragebögen zum FACT-G GP5 und zur Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Die Verabreichung von Loncastuximab tesirin als Monotherapie mit dem einhergehenden guten Sicherheitsprofil ist u. a. auch für ältere oder komorbide Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand von klinischer Relevanz, um diesen Patienten den Zugang zu einer innovativen Therapie zu ermöglichen, welche basierend auf den Toxizitäten der verfügbaren Kombinationstherapien nicht mehr möglich wären.

Für die Nutzenkategorie Sicherheit wird daher ein Anhaltspunkt für einen **geringeren Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar** abgeleitet.

### ***Subgruppen***

Eine Beurteilung von Subgruppenanalysen ist basierend auf der fehlenden Durchführbarkeit von Interaktionstests bei einarmigen Studien nicht möglich. Daher werden die im Anhang 4G dargestellten Subgruppenanalysen nicht in die Zusatznutzenableitung einbezogen.

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

Für das zugrundeliegende Patientenkollektiv im AWG besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, denn:

- das r/r DLBCL inkl. HGBL ist eine aggressive Erkrankung, welche nach starker Vorbehandlung nur noch eine sehr schlechte Krankheitsprognose aufweist;
- es liegt für Patienten im vorliegenden AWG kein allgemein anerkannter und etablierter Behandlungsstandard vor;
- die Eignungskriterien für eine kurative Therapie sind hoch und abhängig von der Zugänglichkeit zu spezialisierten Behandlungszentren;
- mit bis zu 60 % zeigt weiterhin ein hoher Anteil an Patienten kein Therapieansprechen auf die zugelassenen Therapien bzw. ist das Therapieansprechen bei Ansprechern oftmals nicht langanhaltend und andauernd;
- die nahezu austherapierten Patienten weisen hohe Rezidivraten auf;
- die verfügbaren Behandlungsoptionen gehen mit erheblichen Toxizitäten einher;
- die Patienten mit Hochrisikomeerkmalen (z. B. HGBL) wurden nicht konsistent und umfassend in Studien untersucht.

Daraus folgt ein hoher und ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer innovativen, sicheren, wirksamen und gut zugänglichen Behandlung mit neuem Wirkmechanismus für das r/r DLBCL und HGBL.

Für die untersuchte stark vorbehandelnde Patientenpopulation mit r/r DLBCL und HGBL zeigen die Ergebnisse der Studie LOTIS-2 für Loncastuximab tesirin deutliche Vorteile in der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs folgende Aussagen zum Zusatznutzen ableiten:

- ein klinisch relevantes Gesamtüberleben von medianen 9,53 Monaten nach starker Vorbehandlung;
- eine klinisch relevante Gesamtansprechrates von 48,3 %, mit einem erzielten vollständigen Ansprechen in Höhe von 24,8 %;

- Therapieansprechen nach medianen 41 Tagen bzw. 1,3 Monaten sowie insbesondere eine schnelle Erzielung des vollständigen Ansprechens innerhalb von medianen 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten;
- ein klinisch hochrelevantes und dauerhaftes Therapieansprechen von medianen 13,37 Monaten, was auch nach Beendigung der Therapie weiter anhält;
- eine hochwirksame Behandlungsoption, die gleichzeitig ein gut verträgliches, sicheres und handhabbares Sicherheitsprofil aufweist.

Aus den klinisch relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweisen in der Studie LOTIS-2 lassen sich nachfolgende therapierelevante Vorteile für die Versorgung der Patienten durch Loncastuximab tesirin sowie dessen variable Einsatzmöglichkeit wie folgt definieren:

- die Verfügbarkeit einer wirksamen und sicheren Behandlungsoption bei Patienten, die oftmals unter den verfügbaren Therapien nicht ansprechen oder für die keine anderen Therapieoptionen mehr vorhanden sind oder deren stark beeinträchtigter Gesamtgesundheitszustand keine weitere Therapie mit hochtoxischen Chemo-Kombinationsregimen mehr zulässt;
- ein nachgewiesener Nutzen bei Patienten mit Hochrisikomerkmale, wie z. B. HGBL (medianes OS: 8,08 Monate; 45,5 % mit CR), inkl. der Anerkennung durch die explizite Aufnahme von HGBL-Patienten in den Wortlaut des AWG durch die EMA;
- das schnelle Therapieansprechen sowie das gute Sicherheitsprofil als Monotherapie können ein „Bridging“ zu einer kurativen Behandlung ermöglichen;
- das Sicherheitsprofil ermöglicht den Einsatz einer innovativen Therapie bei u. a. älteren oder komorbiden Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand;
- Loncastuximab tesirin bietet als Monotherapie im AWG nach starker Vorbehandlung den Vorteil einer unmittelbaren Verfügbarkeit sowie Zugänglichkeit und geht durch die geringere Applikationshäufigkeit mit einer niedrigeren Behandlungslast einher;
- Loncastuximab tesirin stellt zukünftig in früheren Therapielinien aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einen idealen Kombinationspartner dar.

Für einarmige Studien ist aufgrund des fehlenden Nachweises gegenüber einer zVT üblicherweise kein Zusatznutzen ableitbar. In der Gesamtschau ergibt sich jedoch für Loncastuximab tesirin durch die Adressierung des hohen therapeutischen Bedarfs sowie die dargelegten klinischen und therapeutischen Vorteile in der repräsentativen Zulassungspopulation, für die nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie	Nicht quantifizierbar
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; r/r: rezidiert/refraktär.	

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung waren keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien verfügbar. Bei der systematischen bibliographischen Recherche sowie Studienregisterrecherche zu Loncastuximab tesirin zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz einer einarmigen, multizentrischen klinischen Studie entspricht. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie für Loncastuximab tesirin auf Basis der Studie LOTIS-2 war auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Ebenfalls war auch die Durchführung von indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator nicht adäquat bzw. sachgerecht (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Die einarmige, Zulassungsstudie LOTIS-2 stellt daher die Grundlage für die Nutzenbewertung zu Loncastuximab tesirin dar.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

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

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. d. O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Zynlonta. EMA/CHMP/625745/2022. Stand: 15.09.2022. 2022.
3. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.
4. Borchmann, P., Skoetz, N. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf) [Zugriff: 16.11.2022]. 2022.
5. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-1808.
6. Sarkozy, C., Sehn, L. H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3): 209-216.
7. Kompetenznetz Maligne Lymphome. CAR-T-Zell-Therapie. [online]. Stand: 2020. URL: [https://lymphome.de/fileadmin/Media/service/mediathek/Methoden/WEB\\_CAR-T-ZELL\\_Methodenflyer\\_271020.pdf](https://lymphome.de/fileadmin/Media/service/mediathek/Methoden/WEB_CAR-T-ZELL_Methodenflyer_271020.pdf) [Zugriff: 17.11.2022]. 2020.
8. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J. et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1342-1348.
9. Salles, G., Duell, J., González Barca, E., Tournilhac, O., Jurczak, W. et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 978-988.
10. Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A. et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 155-165.

11. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
12. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 04.02.2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO\\_2022-10-20\\_iK\\_2023-02-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf) [Zugriff: 08.03.2023]. 2023.
14. Lefebvre, C., Manheimer, E., Glanville, J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration [online]. Stand: 2011. URL: <https://work.cochrane.org/pubmed> [Zugriff: 16.04.2021]. 2011.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. [online]. Stand: 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022.
16. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY REPORT: ADCT-402-201. A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Version: 1.0. Stand: 07.08.2020. 2020.
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (Draft). EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) [Zugriff: 14.10.2022]. 2019.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) [online]. Stand: 03.03.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Tafasitamab\\_D-732\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf) [Zugriff: 16.10.2022]. 2022.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 742. Abschlussbericht: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. [online]. Stand: 26.03.2019. URL: [https://www.iqwig.de/download/n17-02\\_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl\\_abschlussbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf) [Zugriff: 18.10.2022]. 2019.
20. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-3068.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 26.11.2010. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3003/DGHO.pdf> [Zugriff: 16.10.2022]. 2010.
22. Zhu, J., Yang, Y., Tao, J., Wang, S. L., Chen, B. et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia* 2020; 34(10): 2576-2591.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-311\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf) [Zugriff: 11.11.2022]. 2018.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) [online]. Stand: 02.04.2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_nAWG\\_D-491\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf) [Zugriff: 11.11.2022]. 2020.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Obinutuzumab von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Obinutuzumab. [online]. Stand: 04.10.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Obinutuzumab\\_D-229.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Obinutuzumab_D-229.pdf) [Zugriff: 11.11.2022]. 2016.
26. Pearman, T. P., Beaumont, J. L., Mroczek, D., O'Connor, M., Cella, D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer* 2018; 124(5): 991-997.
27. Griffiths, P., Peipert, J. D., Leith, A., Rider, A., Morgan, L. et al. Validity of a single-item indicator of treatment side effect bother in a diverse sample of cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2022; 30(4): 3613-3623.
28. Caimi, P. F., Ai, W., Alderuccio, J. P., Ardeschna, K. M., Hamadani, M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(6): 790-800.
29. Alderuccio, J. P., Ai, W. Z., Radford, J., Solh, M., Ardeschna, K. M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory high-grade B-cell lymphoma: a subgroup analysis from the LOTIS-2 study. *Blood Advances* 2022; 6(16): 4736-4739.

30. Caimi, P. F., Ardeschna, K. M., Reid, E., Ai, W., Lunning, M. et al. The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(5): e335-e339.
31. Spira, A., Zhou, X., Chen, L., Gnanasakthy, A., Wang, L. et al. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(3): 158-168.
32. ADC Therapeutics S.A. ClinicalTrials.gov: NCT03589469. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2) [online]. Stand: 22.08.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589469> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
33. ADC THERAPEUTICS SA. EU Clinical Trials Register: 2017-004288-11. Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004288-11/IT> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.
34. ADC Therapeutics S.A. ICTRP Search Portal: NCT03589469. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-2) [online]. Stand: 29.08.2022. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589469> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
35. ADC Therapeutics S.A. ICTRP Search Portal: EUCTR2017-004288-11-IT. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). [online]. Stand: 07.01.2019. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004288-11-IT> [Zugriff: 06.03.2023]. 2019.
36. ADC Therapeutics S.A. ClinicalTrials.gov: NCT05660395. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10). [online]. Stand: 21.12.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05660395> [Zugriff: 16.03.2023]. 2022.
37. ADC Therapeutics S.A. ICTRP Search Portal: NCT05660395. A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10). [online]. Stand: 09.01.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660395> [Zugriff: 16.03.2023]. 2023.
38. University of Washington. ClinicalTrials.gov: NCT05453396. A Pilot Study of Loncastuximab Tesirine in Specific Populations of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. [online]. Stand: 02.03.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05453396> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.

39. University of Washington. ICTRP Search Portal: NCT05453396. A Pilot Study of Loncastuximab Tesirine in Specific Populations of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. [online]. Stand: 06.03.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05453396> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.
40. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Clinicaltrials.gov: NCT05658562. A Study of MT-2111 in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL [online]. Stand: 21.02.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05658562> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.
41. ADC Therapeutics. LOTIS-2: Section-14-updated-tables-and-figures-batch-1-2021. Stand: 10.2021. 2021.
42. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Value Dossier Analysis - Data Cut Date: 06.04.2020. Stand: 28.11.2022. 2022.
43. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Value Dossier Analysis - Data Cut Date: 01.03.2021. Stand: 23.11.2022. 2022.
44. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C83.3: Diff. großzell. B-Zell-Lymphom. Inzidenz und Mortalität [online]. Stand: 20.12.2021. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC833\\_G-ICD-10-C83.3-Diff.-grosszell.-B-Zell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC833_G-ICD-10-C83.3-Diff.-grosszell.-B-Zell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf) [Zugriff: 11.11.2022]. 2021.
45. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Value Dossier Analysis - Data Cut Date: 15.09.2022 - Analysen zum Gesamtüberleben. Stand: 07.03.2023. 2023.
46. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Value Dossier Subgroup Analysis - Data Cut Date: 06.04.2020. Stand: 10.01.2023. 2023.
47. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Value Dossier Subgroup Analysis - Data Cut Date: 01.03.2021. Stand: 10.01.2023. 2023.
48. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY PROTOCOL: A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Amendment 4. Stand: 09.07.2019. 2019.
49. ADC Therapeutics. Statistical Analysis Plan: A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Version: 2.0. Stand: 02.03.2020. 2020.
50. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY REPORT: ADCT-402-201. A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Final Report. Stand: 11.04.2023. 2023.

51. Halwani, A. S., Chien, H.-C., Morreall, D. K., Patil, V., Rasmussen, K. M. et al. Survival Patterns in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Treatment Trajectories and Responses after the First Relapse. *Blood* 2019; 134(Supplement\_1): 1622-1622.
52. Radford, J., White, E., Castro, F. A., Chaturvedi, A., Spielwoy, N. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Experience from a Single UK Centre. *Blood* 2019; 134(Supplement\_1): 2917-2917.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B Zell Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). Vom 20. August 2020 [online]. Stand: 20.08.2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf) [Zugriff: 12.04.2022]. 2020.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B Zell Lymphom, Kombination mit Lenalidomid). Vom 3. März 2022 [online]. Stand: 03.03.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Tafasitamab\\_D-732\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_BAnz.pdf) [Zugriff: 12.04.2022]. 2022.
55. Argnani, L., Broccoli, A., Pellegrini, C., Fabbri, A., Puccini, B. et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *HemaSphere* 2022; 6(12): e798.
56. Hamadani, M., Liao, L., Howarth, A., Flores, C. Poster #3598: Real-World Outcomes in Relapsed/Refractory DLBCL Patients Who Received Polatuzumab Vedotin PLUS Bendamustine and Rituximab or Tafasitamab Plus Lenalidomide By Line of Therapy. [online]. Stand: 2022. URL: [https://www.adctmedical.com/wp-content/uploads/2022/12/ASH-2022\\_Hamadani\\_HEOR-Polivy\\_-Monjuvi-outcomes-3L-poster\\_FINAL-2.pdf](https://www.adctmedical.com/wp-content/uploads/2022/12/ASH-2022_Hamadani_HEOR-Polivy_-Monjuvi-outcomes-3L-poster_FINAL-2.pdf) [Zugriff: 25.04.2023]. 2022.
57. Hamadani, M., Liao, L., Howarth, A., Flores, C. Real-World Outcomes in Relapsed/Refractory DLBCL Patients Who Received Polatuzumab Vedotin PLUS Bendamustine and Rituximab or Tafasitamab Plus Lenalidomide By Line of Therapy. [online]. Stand: 11.12.2022. URL: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper167753.html> [Zugriff: 27.12.2022]. 2022.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). Vom 17. September 2020 [online]. Stand: 17.09.2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf) [Zugriff: 12.04.2022]. 2020.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)). [online]. Stand: 03.11.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820.pdf) [Zugriff: 27.12.2022]. 2022.
60. Sehn, L., Matasar, M., Flowers, C., Kamdar, M., McMillan, A. et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study. *Blood* 2019; 134: 4081-4081.
61. Duell, J., Maddocks, K. J., González-Barca, E., Jurczak, W., Liberati, A. M. et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106(9): 2417-2426.
62. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 31-42.
63. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 45-56.
64. Ma, Q., Bailey, A., Milloy, N., Butcher, J., Quek, R. G. W. et al. Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy. *Blood* 2021; 138: 4111.
65. ADC Therapeutics. LOTIS-2: Table 14.1.1.1 - Subject disposition (Cut off date 15Sep2022). Stand: 18.11.2022. 2022.

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Februar 2023	
<b>Suchfilter</b>	Einschränkung nach Trials	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe<sup>a</sup></b>	<b>Result</b>
#1	(Loncastuximab AND Tesirine) (Word variations have been searched)	16
#2	Loncastuximab (Word variations have been searched)	16
#3	Zynlonta (Word variations have been searched)	0
#4	"Loncastuximab tesirine-lpyl" (Word variations have been searched)	5
#5	"ADCT-402" OR ADCT402 OR "ADCT 402" (Word variations have been searched)	4
#6	"1879918-31-6" (Word variations have been searched)	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16
#8	#7 [Restriction to Trials]	<b>16</b>
a: Die Suche wurde für alle Suchschritte in "All Text" durchgeführt.		

<b>Datenbankname</b>	EMBASE®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 03.03.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i> <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Result</b>
1	exp Loncastuximab tesirine/	214
2	Loncastuximab.mp.	239
3	(Loncastuximab and Tesirine).mp.	220
4	Zynlonta.mp.	28
5	(ADCT-402 or ADCT402).mp.	69
6	Loncastuximab tesirine-lpyl.mp.	28
7	1879918-31-6.rn.	204
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	254
9	random*.tw.	1.936.782
10	placebo*.mp.	518.554
11	double-blind*.tw.	242.854
12	9 or 10 or 11	2.212.077
13	8 and 12	20
14	remove duplicates from 13	<b>19</b>
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.		

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 03.03.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 – <i>sensitivity- and precision-maximizing version</i> <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> <sup>b</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Result</b>
1	Loncastuximab.mp.	50
2	(Loncastuximab and Tesirine).mp.	49
3	Zynlonta.mp.	6
4	(ADCT-402 OR ADCT402).mp.	8
5	Loncastuximab tesirine-lpyl.mp.	7
6	1879918-31-6.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	52
8	randomized controlled trial.pt.	588.169
9	controlled clinical trial.pt.	95.209
10	randomized.ab.	594.950
11	placebo.ab.	236.303
12	clinical trials as topic/	200.896
13	randomly.ab.	403.299
14	trial.ti.	280.639
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.508.059
16	exp animals/ NOT humans/	5.099.189
17	15 not 16	1.387.777
18	randomized controlled trial.pt.	588.169
19	randomized.mp.	1.005.035
20	placebo*.mp.	258.515
21	18 or 19 or 20	1.085.212
22	7 and 17	8
23	7 and 21	2
24	22 or 23	8
25	remove duplicates from 24	<b>8</b>

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 03.03.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 – <i>sensitivity- and precision-maximizing version</i> <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> <sup>b</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Result</b>
	<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.</p>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Februar 2023	
<b>Suchfilter</b>	Einschränkung nach Trials	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe<sup>a</sup></b>	<b>Result</b>
#1	(Loncastuximab AND Tesirine) (Word variations have been searched)	16
#2	Loncastuximab (Word variations have been searched)	16
#3	Zynlonta (Word variations have been searched)	0
#4	"Loncastuximab tesirine-lpyl" (Word variations have been searched)	5
#5	"ADCT-402" OR ADCT402 OR "ADCT 402" (Word variations have been searched)	4
#6	"1879918-31-6" (Word variations have been searched)	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16
#8	#7 [Restriction to Trials]	<b>16</b>
a: Die Suche wurde für alle Suchschritte in "All Text" durchgeführt.		

<b>Datenbankname</b>	EMBASE <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	<i>Ovid</i>	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 03.03.2023	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Result</b>
1	exp Loncastuximab tesirine/	214
2	Loncastuximab.mp.	239
3	(Loncastuximab and Tesirine).mp.	220
4	Zynlonta.mp.	28
5	(ADCT-402 or ADCT402).mp.	69
6	Loncastuximab tesirine-lpyl.mp.	28
7	1879918-31-6.rn.	204
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	254
9	Remove duplicates from 8	<b>232</b>

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 03.03.2023	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Result</b>
1	Loncastuximab.mp.	50
2	(Loncastuximab and Tesirine).mp.	49
3	Zynlonta.mp.	6
4	(ADCT-402 or ADCT402).mp.	8
5	Loncastuximab tesirine-lpyl.mp.	7
6	1879918-31-6.mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	52
8	Remove duplicates from 7	<b>50</b>

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

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

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023
<b>Suchstrategie</b>	Loncastuximab-tesirine OR "Loncastuximab Tesirine" OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 OR ADCT402 OR "ADCT 402" OR "Loncastuximab tesirine-lpyl" OR 1879918-31-6 [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	27

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023
<b>Suchstrategie</b>	Loncastuximab-tesirine OR "Loncastuximab Tesirine" OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 OR ADCT402 OR "ADCT 402" OR "Loncastuximab tesirine-lpyl" OR 1879918-31-6 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	5

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023
<b>Suchstrategie</b>	Loncastuximab-tesirine OR "Loncastuximab Tesirine" OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 OR ADCT402 OR "ADCT 402" OR "Loncastuximab tesirine-lpyl" OR 1879918-31-6 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>36 Treffer für 27 Studien</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023
<b>Suchstrategie</b>	Loncastuximab-tesirine OR "Loncastuximab Tesirine" OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 OR ADCT402 OR "ADCT 402" OR "Loncastuximab tesirine-lpyl" OR 1879918-31-6 [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>27</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023
<b>Suchstrategie</b>	Loncastuximab-tesirine OR "Loncastuximab Tesirine" OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 OR ADCT402 OR "ADCT 402" OR "Loncastuximab tesirine-lpyl" OR 1879918-31-6 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>5</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2023
<b>Suchstrategie</b>	Loncastuximab-tesirine OR "Loncastuximab Tesirine" OR Loncastuximab OR Zynlonta OR ADCT-402 OR ADCT402 OR "ADCT 402" OR "Loncastuximab tesirine-lpyl" OR 1879918-31-6 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>36 Treffer für 27 Studien</b>

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

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

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

Im Rahmen der bibliographischen Recherchen wurden alle Treffer anhand des Titel-/ und Abstractscreenings und keine Publikation im Volltext ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Im Rahmen der bibliographischen Recherchen wurden alle Treffer anhand des Titel-/ und Abstractscreenings ausgeschlossen bzw. waren alle im Volltext gesichteten relevanten Publikationen zur Studie LOTIS-2 zugehörig.

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

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

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[001]	NCT02669017	ClinicalTrials.gov: NCT02669017. Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Intervention
[002]	NCT02669264	ClinicalTrials.gov: NCT02669264. Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669264</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Population
[003]	NCT03589469	ClinicalTrials.gov: NCT03589469. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 08.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589469</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Studientyp
[004]	NCT03684694	ClinicalTrials.gov: NCT03684694. Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[005]	NCT03685344	ClinicalTrials.gov: NCT03685344. Safety and Antitumor Activity Study of Loncastuximab Tesirine and Durvalumab in Diffuse Large B-Cell, Mantle Cell, or Follicular Lymphoma [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685344</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Intervention
[006]	NCT04384484	ClinicalTrials.gov: NCT04384484. Study to Evaluate Loncastuximab Tesirine With Rituximab Versus Immunochemotherapy in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384484</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[007]	NCT04699461	ClinicalTrials.gov: NCT04699461. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699461</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Population
[008]	NCT04705454	ClinicalTrials.gov: NCT04705454. Loncastixumab Tesirine (ADCT-402) Expanded Access Program (EAP) for Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705454</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Abgebrochen
[009]	NCT04970901	ClinicalTrials.gov: NCT04970901. A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[010]	NCT04974996	ClinicalTrials.gov: NCT04974996. A Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (LOTIS-8) [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04974996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04974996</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Intervention
[011]	NCT04998669	ClinicalTrials.gov: NCT04998669. Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998669</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[012]	NCT05053659	ClinicalTrials.gov: NCT05053659. Loncastuximab Tesirine and Venetoclax for Relapsed/ Refractory Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 05.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053659</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Intervention
[013]	NCT05144009	ClinicalTrials.gov: NCT05144009. A Study of Loncastuximab Tesirine and Rituximab (Lonca-R) in Previously Untreated Unfit/Frail Participants With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144009</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Population
[014]	NCT05160064	ClinicalTrials.gov: NCT05160064. Long-term Registry of Patients Treated With Loncastuximab Tesirine [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160064</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Abgebrochen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[015]	NCT05190705	ClinicalTrials.gov: NCT05190705. Loncastuximab Tesirine in WM [online]. Stand: 11.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05190705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05190705</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[016]	NCT05222438	ClinicalTrials.gov: NCT05222438. Trial of Loncastuximab Tesirine in High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma Post Transplant [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222438</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[017]	NCT05228249	ClinicalTrials.gov: NCT05228249. Loncastuximab Tesirine in Combination With Chemotherapy Prior to Stem Cell Transplant for the Treatment of Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228249</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[018]	NCT05249959	ClinicalTrials.gov: NCT05249959. Consolidation With Loncastuximab Tesirine After a Short Course of Immunochemotherapy in BTKi-treated (or Intolerant) Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients [online]. Stand: 09.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05249959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05249959</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[019]	NCT05270057	ClinicalTrials.gov: NCT05270057. Loncastuximab Tesirine in Combination With DA-EPOCH-R in Patients With Previously Untreated Aggressive B-cell Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05270057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05270057</a> . [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Population
[020]	NCT05296070	ClinicalTrials.gov: NCT05296070. Open-label of Loncastuximab Tesirine (ADCT-402) in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296070</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[021]	NCT05349383	ClinicalTrials.gov: NCT05349383. Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349383</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[022]	NCT05453396	ClinicalTrials.gov: NCT05453396. Loncastuximab Tesirine for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies [online]. Stand: 03.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05453396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05453396</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Studientyp
[023]	NCT05464719	ClinicalTrials.gov: NCT05464719. A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy [online]. Stand: 12.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05464719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05464719</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[024]	NCT05600686	ClinicalTrials.gov: NCT05600686. Loncastuximab Tesirine and Rituximab Followed by DA-EPOCH-R for Treating Patients With High-Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [online]. Stand: 10.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05600686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05600686</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Intervention
[025]	NCT05658562	ClinicalTrials.gov: NCT05658562. A Study of MT-2111 in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05658562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05658562</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Studientyp
[026]	NCT05660395	ClinicalTrials.gov: NCT05660395. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10) [online]. Stand: 12.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05660395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05660395</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Publikationstyp
[027]	NCT05672251	ClinicalTrials.gov: NCT05672251. Loncastuximab Tesirine and Mosunetuzumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05672251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05672251</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[28]	EUCTR2017-004288-11-IT	ICTRP: EUCTR2017-004288-11-IT. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - A Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Ce [online]. Stand: 01.2019. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-004288-11-IT">https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-004288-11-IT</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2019.	Studientyp
[29]	EUCTR2021-000715-23-IT	ICTRP: EUCTR2021-000715-23-IT. Consolidation with ADCT-402 (loncastuximab tesirine) after a short course of immunochemotherapy: a phase II study in BTKi-treated (or BTKi intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) patients - FIL_COLUMN [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-000715-23-IT">https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-000715-23-IT</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[30]	NCT02669017	ICTRP: NCT02669017. A Phase 1 Dose-escalation Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) [online]. Stand: 12.2020. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02669017">https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT02669017</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2020.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[31]	NCT02669264	ICTRP: NCT02669264. A Phase 1, Open-label, Adaptive Dose-escalation, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 12.2020. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02669264">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02669264</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2020.	Population
[32]	NCT03589469	ICTRP: NCT03589469. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-2) [online]. Stand: 08.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03589469">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03589469</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Studientyp
[33]	NCT03684694	ICTRP: NCT03684694. A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients With Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (LOTIS-3) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03684694">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03684694</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
[34]	NCT03685344	ICTRP: NCT03685344. A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Antitumor Activity of Loncastuximab Tesirine and Durvalumab in Patients With Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03685344">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03685344</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2021.	Intervention
[35]	NCT04384484	ICTRP: NCT04384484. A Phase 3 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Combined With Rituximab Versus Immunochemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-5) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04384484">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04384484</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
[36]	NCT04699461	ICTRP: NCT04699461. A Phase 2 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (LOTIS 6) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04699461">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04699461</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[37]	NCT04705454	ICTRP: NCT04705454. Loncastixumab Tesirine (ADCT-402) Expanded Access Program (EAP) for Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04705454">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04705454</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2021.	Abgebrochen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[38]	NCT04970901	ICTRP: NCT04970901. A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04970901">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04970901</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
[39]	NCT04974996	ICTRP: NCT04974996. A Phase 1b, Open-Label, Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With R-CHOP in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (LOTIS-8) [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04974996">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04974996</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2021.	Intervention
[40]	NCT04998669	ICTRP: NCT04998669. Phase 2, Single-arm, Open-label, Study of Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04998669">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04998669</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[41]	NCT05053659	ICTRP: NCT05053659. Phase I Trial of Loncastuximab Tesirine and Venetoclax for Treatment of Relapsed/ Refractory Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 05.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05053659">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05053659</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Intervention
[42]	NCT05144009	ICTRP: NCT05144009. A Phase 2 Open-label Study of Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab (Lonca-R) in Previously Untreated Unfit/Frail Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-9) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05144009">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05144009</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[43]	NCT05160064	ICTRP: NCT05160064. Long-term Longitudinal Cohort Registry of Patients Treated With Loncastuximab Tesirine [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05160064">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05160064</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Abgebrochen
[44]	NCT05190705	ICTRP: NCT05190705. A Phase II Study Evaluating Loncastuximab Tesirine in Patients With Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia [online]. Stand: 11.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05190705">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05190705</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[45]	NCT05222438	ICTRP: NCT05222438. Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine as a Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation in High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05222438">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05222438</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[46]	NCT05228249	ICTRP: NCT05228249. Loncastuximab Tesirine in Combination With BEAM (Carmustine, Etoposide, Ara-C, Melphalan) Conditioning Regimen Prior to Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) and for Maintenance Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05228249">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05228249</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[47]	NCT05249959	ICTRP: NCT05249959. Consolidation With ADCT-402 (Loncastuximab Tesirine) After a Short Course of Immunochemotherapy: a Phase II Study in BTKi-treated (or BTKi Intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients [online]. Stand: 09.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05249959">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05249959</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[48]	NCT05270057	ICTRP: NCT05270057. A Multicenter Phase 1, Open-Label Trial of Loncastuximab Tesirine in Combination With DA-EPOCH-R in Patients With Previously Untreated Aggressive B-cell Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05270057">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05270057</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[49]	NCT05296070	ICTRP: NCT05296070. A Phase 2, Open-label, Study Evaluating Safety and Efficacy of the Loncastuximab in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05296070">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05296070</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[50]	NCT05453396	ICTRP: NCT05453396. A Pilot Study of Loncastuximab Tesirine in Specific Populations of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05453396">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05453396</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Studententyp
[51]	NCT05464719	ICTRP: NCT05464719. A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05464719">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05464719</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[52]	NCT05600686	ICTRP: NCT05600686. A Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine and Rituximab (Lonca-R) Followed by DA-EPOCH-R in Previously Untreated High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 11.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05600686">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05600686</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[53]	NCT05660395	ICTRP: NCT05660395. A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10) [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05660395">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05660395</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Publikationstyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[54]	NCT05672251	ICTRP: NCT05672251. A Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine Plus Mosunetuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05672251">https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05672251</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
[55]	EUCTR2017-004288-11	EU-CTR: 2017-004288-11. A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Studientyp
[56]	EUCTR2018-002625-38	EU-CTR: 2018-002625-38. A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (LOTIS-3) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Intervention
[57]	EUCTR2020-000241-14	EU-CTR: 2020-000241-14. A Phase 3 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Combined with Rituximab Versus Immunochemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-5) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Intervention
[58]	EUCTR2020-003695-40	EU-CTR: 2020-003695-40. A Phase 2 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (LOTIS 6) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003695-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003695-40</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Population
[59]	EUCTR2021-000715-23	EU-CTR: 2021-000715-23. Consolidation with ADCT-402 (loncastuximab tesirine) after a short course of immunochemotherapy: a phase II study in BTKi-treated (or BTKi intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) patients [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000715-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000715-23</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[001]	NCT02669017	ClinicalTrials.gov: NCT02669017. Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Intervention
[002]	NCT02669264	ClinicalTrials.gov: NCT02669264. Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669264</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Population
[003]	NCT03684694	ClinicalTrials.gov: NCT03684694. Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[004]	NCT03685344	ClinicalTrials.gov: NCT03685344. Safety and Antitumor Activity Study of Loncastuximab Tesirine and Durvalumab in Diffuse Large B-Cell, Mantle Cell, or Follicular Lymphoma [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685344</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Intervention
[005]	NCT04384484	ClinicalTrials.gov: NCT04384484. Study to Evaluate Loncastuximab Tesirine With Rituximab Versus Immunochemotherapy in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384484</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[006]	NCT04699461	ClinicalTrials.gov: NCT04699461. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699461</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[007]	NCT04705454	ClinicalTrials.gov: NCT04705454. Loncastixumab Tesirine (ADCT-402) Expanded Access Program (EAP) for Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705454</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.	Abgebrochen
[008]	NCT04970901	ClinicalTrials.gov: NCT04970901. A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastixumab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[009]	NCT04974996	ClinicalTrials.gov: NCT04974996. A Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Loncastixumab Tesirine in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (LOTIS-8) [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04974996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04974996</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Intervention
[010]	NCT04998669	ClinicalTrials.gov: NCT04998669. Loncastixumab Tesirine in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998669</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[011]	NCT05053659	ClinicalTrials.gov: NCT05053659. Loncastixumab Tesirine and Venetoclax for Relapsed/ Refractory Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 05.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05053659</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Intervention
[012]	NCT05144009	ClinicalTrials.gov: NCT05144009. A Study of Loncastixumab Tesirine and Rituximab (Lonca-R) in Previously Untreated Unfit/Frail Participants With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05144009</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Population
[013]	NCT05160064	ClinicalTrials.gov: NCT05160064. Long-term Registry of Patients Treated With Loncastixumab Tesirine [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160064</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Abgebrochen
[014]	NCT05190705	ClinicalTrials.gov: NCT05190705. Loncastixumab Tesirine in WM [online]. Stand: 11.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05190705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05190705</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[015]	NCT05222438	ClinicalTrials.gov: NCT05222438. Trial of Loncastixumab Tesirine in High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma Post Transplant [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222438</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[016]	NCT05228249	ClinicalTrials.gov: NCT05228249. Loncastuximab Tesirine in Combination With Chemotherapy Prior to Stem Cell Transplant for the Treatment of Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228249</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
[017]	NCT05249959	ClinicalTrials.gov: NCT05249959. Consolidation With Loncastuximab Tesirine After a Short Course of Immunochemotherapy in BTKi-treated (or Intolerant) Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients [online]. Stand: 09.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05249959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05249959</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[018]	NCT05270057	ClinicalTrials.gov: NCT05270057. Loncastuximab Tesirine in Combination With DA-EPOCH-R in Patients With Previously Untreated Aggressive B-cell Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05270057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05270057</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Population
[019]	NCT05296070	ClinicalTrials.gov: NCT05296070. Open-label of Loncastuximab Tesirine (ADCT-402) in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296070</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[020]	NCT05349383	ClinicalTrials.gov: NCT05349383. Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349383</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[021]	NCT05464719	ClinicalTrials.gov: NCT05464719. A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy [online]. Stand: 12.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05464719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05464719</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Population
[022]	NCT05453396	ClinicalTrials.gov: NCT05453396. Loncastuximab Tesirine for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies [online]. Stand: 03.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05453396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05453396</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Publikationstyp
[023]	NCT05600686	ClinicalTrials.gov: NCT05600686. Loncastuximab Tesirine and Rituximab Followed by DA-EPOCH-R for Treating Patients With High-Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [online]. Stand: 10.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05600686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05600686</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[024]	NCT05660395	ClinicalTrials.gov: NCT05660395. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10) [online]. Stand: 12.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05660395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05660395</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.	Publikationstyp
[025]	NCT05658562	ClinicalTrials.gov: NCT05658562. A Study of MT-2111 in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05658562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05658562</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Publikationstyp
[026]	NCT05672251	ClinicalTrials.gov: NCT05672251. Loncastuximab Tesirine and Mosunetuzumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05672251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05672251</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 2023.	Intervention
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[27]	EUCTR2021-000715-23-IT	ICTRP: EUCR2021-000715-23-IT. Consolidation with ADCT-402 (loncastuximab tesirine) after a short course of immunochemotherapy: a phase II study in BTKi-treated (or BTKi intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) patients - FIL_COLUMN [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-000715-23-IT">https://trialssearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-000715-23-IT</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[28]	NCT02669017	ICTRP: NCT02669017. A Phase 1 Dose-escalation Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) [online]. Stand: 12.2020. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02669017">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02669017</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2020.	Intervention
[29]	NCT02669264	ICTRP: NCT02669264. A Phase 1, Open-label, Adaptive Dose-escalation, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 12.2020. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02669264">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02669264</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2020.	Population
[30]	NCT03684694	ICTRP: NCT03684694. A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients With Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (LOTIS-3) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03684694">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03684694</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[31]	NCT03685344	ICTRP: NCT03685344. A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Antitumor Activity of Loncastuximab Tesirine and Durvalumab in Patients With Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03685344">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03685344</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2021.	Intervention
[32]	NCT04384484	ICTRP: NCT04384484. A Phase 3 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Combined With Rituximab Versus Immunochemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-5) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04384484">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04384484</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
[33]	NCT04699461	ICTRP: NCT04699461. A Phase 2 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (LOTIS 6) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04699461">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04699461</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[34]	NCT04705454	ICTRP: NCT04705454. Loncastixumab Tesirine (ADCT-402) Expanded Access Program (EAP) for Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04705454">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04705454</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2021.	Abgebrochen
[35]	NCT04970901	ICTRP: NCT04970901. A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04970901">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04970901</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
[36]	NCT04974996	ICTRP: NCT04974996. A Phase 1b, Open-Label, Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With R-CHOP in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (LOTIS-8) [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04974996">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04974996</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2021.	Intervention
[37]	NCT04998669	ICTRP: NCT04998669. Phase 2, Single-arm, Open-label, Study of Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04998669">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04998669</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[38]	NCT05053659	ICTRP: NCT05053659. Phase I Trial of Loncastuximab Tesirine and Venetoclax for Treatment of Relapsed/ Refractory Non-Hodgkin Lymphoma <Acronym> [online]. Stand: 05.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05053659">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05053659</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[39]	NCT05144009	ICTRP: NCT05144009. A Phase 2 Open-label Study of Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab (Lonca-R) in Previously Untreated Unfit/Frail Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-9) [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05144009">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05144009</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[40]	NCT05160064	ICTRP: NCT05160064. Long-term Longitudinal Cohort Registry of Patients Treated With Loncastuximab Tesirine [online]. Stand: 06.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05160064">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05160064</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Abgebrochen
[41]	NCT05190705	ICTRP: NCT05190705. A Phase II Study Evaluating Loncastuximab Tesirine in Patients With Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia [online]. Stand: 11.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05190705">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05190705</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[42]	NCT05222438	ICTRP: NCT05222438. Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine as a Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation in High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05222438">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05222438</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[43]	NCT05228249	ICTRP: NCT05228249. Loncastuximab Tesirine in Combination With BEAM (Carmustine, Etoposide, Ara-C, Melphalan) Conditioning Regimen Prior to Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) and for Maintenance Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05228249">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05228249</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[44]	NCT05249959	ICTRP: NCT05249959. Consolidation With ADCT-402 (Loncastuximab Tesirine) After a Short Course of Immunochemotherapy: a Phase II Study in BTKi-treated (or BTKi Intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients [online]. Stand: 09.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05249959">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05249959</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[45]	NCT05270057	ICTRP: NCT05270057. A Multicenter Phase 1, Open-Label Trial of Loncastuximab Tesirine in Combination With DA-EPOCH-R in Patients With Previously Untreated Aggressive B-cell Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05270057">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05270057</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[46]	NCT05296070	ICTRP: NCT05296070. A Phase 2, Open-label, Study Evaluating Safety and Efficacy of the Loncastuximab in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma [online]. Stand: 07.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05296070">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05296070</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[47]	NCT05453396	ICTRP: NCT05453396. A Pilot Study of Loncastuximab Tesirine in Specific Populations of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies [online]. Stand: 02.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05453396">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05453396</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Publikationstyp
[48]	NCT05464719	ICTRP: NCT05464719. A Phase II Study of Loncastuximab Tesirine as Consolidation Strategy in Patients With LBCL in PR After CAR T-cell Therapy [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05464719">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05464719</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Population
[49]	NCT05600686	ICTRP: NCT05600686. A Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine and Rituximab (Lonca-R) Followed by DA-EPOCH-R in Previously Untreated High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 11.2022. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05600686">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05600686</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2022.	Population
[50]	NCT05660395	ICTRP: NCT05660395. A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or High-grade B-cell Lymphoma With Hepatic Impairment (LOTIS-10) [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05660395">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05660395</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Publikationstyp
[51]	NCT05672251	ICTRP: NCT05672251. A Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine Plus Mosunetuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [online]. Stand: 01.2023. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05672251">https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05672251</a> [Zugriff: 06.03.2023] 2023.	Intervention
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
[52]	EUCTR2018-002625-38	EU-CTR: 2018-002625-38. A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (LOTIS-3) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Intervention
[53]	EUCTR2020-000241-14	EU-CTR: 2020-000241-14. A Phase 3 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Combined with Rituximab Versus Immunochemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-5) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
[54]	EUCTR2020-003695-40	EU-CTR: 2020-003695-40. A Phase 2 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (LOTIS 6) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003695-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003695-40</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Population
[55]	EUCTR2021-000715-23	EU-CTR: 2021-000715-23. Consolidation with ADCT-402 (loncastuximab tesirine) after a short course of immunochemotherapy: a phase II study in BTKi-treated (or BTKi intolerant) Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) patients [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000715-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000715-23</a> [Zugriff: 06.03.2023]. 0000.	Population

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ADCT-402-201 (LOTIS-2) – gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	Hintergrund/Rationale (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	<p>Die Studie ADCT-402-201 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Patienten mit r/r DLBCL. In die Studie sollten etwa 140 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>Um die Patientensicherheit zu erhöhen, wurde ein zweistufiges Studiendesign gewählt, mit einer Interimsanalyse zur Überprüfung der Unwirksamkeit (Futility) unter Verwendung der Daten der ersten 52 Patienten. Sobald <math>\geq 10</math> Patienten ein Ansprechen zeigten (CR oder PR), sollte die Studie fortgesetzt werden, um die vollständige Rekrutierung abzuschließen. Die Rekrutierung sollte während der Interimsanalyse fortgesetzt, bei bestätigter Unwirksamkeit jedoch gestoppt werden, um die Exposition der Patienten in dieser Studie zu minimieren.</p> <p>Die Dauer der Studienteilnahme für jeden Patienten wurde definiert als die Zeit vom Datum der schriftlichen Einwilligung bis zum Ende des Nachbeobachtungszeit, Widerruf der Einwilligung, Lost-to-Follow-up oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Studie umfasste eine Screening-Phase (bis zu 28 Tage), eine Behandlungsphase (Zyklen von 3 Wochen) und eine Nachbeobachtungsphase (Besuche etwa alle 12 Wochen für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende).</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Um für den Einschluss in diese Studie geeignet zu sein, mussten alle der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein. Alle Kriterien wurden beim Screening beurteilt, sofern nicht anders angegeben (d. h. das Kriterium musste innerhalb von 28 Tagen bis einen Tag vor Beginn des Studienmedikaments an Tag 1 des ersten Zyklus bestätigt werden).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Pathologische Diagnose eines DLBCLs gemäß der Klassifikation der WHO von 2016, die folgendes umfasst: DLBCL NOS; primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; und hochmaligne B-Zell-Lymphome (HGBL) mit gleichzeitiger <i>MYC</i>- und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> Translokation.</p> <p>3. Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Behandlungen mit multiplen Wirkstoffen</p> <p>4. Patienten mit vorausgegangener CD19-gerichteter Therapie benötigten eine Biopsie, um die Expression von CD19 nach Abschluss der CD19-gerichteten Therapie nachzuweisen.</p> <p>5. Messbare Erkrankung wie definiert durch die Lugano-Klassifikation von 2014 (siehe Anhang 16.1.1.6, Anhang 2 des Protokolls)</p> <p>6. Verfügbarkeit eines Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeblocks des Tumors (oder mindestens zehn ungefärbte Schnitte auf Objektträgern, falls keine Gewebblock verfügbar).</p> <p>Hinweis: Jede Biopsie seit Erstdiagnose war akzeptabel; falls mehrere Proben verfügbar waren, wurde die zuletzt entnommene Probe bevorzugt.</p> <p>7. ECOG PS von 0 bis 2</p> <p>8. Adäquate Endorganfunktion, definiert durch bei Screening erhobene Laborwerte innerhalb der folgenden Parameter:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,0 \times 10^3</math> /<math>\mu</math>L (ohne Wachstumsfaktoren für mindestens 72 Stunden).</li> <li>Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^3</math> /<math>\mu</math>L ohne Bluttransfusion in den letzten sieben Tagen.</li> <li>Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyltransferase (<math>\gamma</math>-GT) <math>\leq 2,5 \times</math> die oberen Normwertgrenze (Upper Limit of Normal, ULN).</li> <li>Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN (für Patienten mit bestätigtem Gilbert-Syndrom ist Gesamtbilirubin von bis zu <math>\leq 3 \times</math> ULN erlaubt).</li> <li>Kreatinin im Blut <math>\leq 1,5 \times</math> ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq 60</math> mL/min nach Cockcroft und Gault.</li> </ol> <p>Hinweis: Eine Laboruntersuchung kann während des Screeningzeitraums maximal zweimal wiederholt werden, um die Eignung für die Teilnahme zu bestätigen.</p> <p>9. Negativer Schwangerschaftstest basierend auf humanem Choriongonadotropin beta (beta-Human Chorionic Gonadotropin, <math>\beta</math>-HCG) innerhalb von sieben Tagen vor Beginn des Studienmedikaments (Zyklus 1, Tag 1) bei Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>10. Frauen im gebärfähigen Alter* mussten sich verpflichten, eine hochwirksame** Methode der Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung bis mindestens 16 Wochen nach der letzten Dosis Loncastuximab tesirin anzuwenden. Männer mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung bis mindestens 16 Wochen nach der letzten Dosis Loncastuximab tesirin anzuwenden.</p> <p>*Frauen im gebärfähigen Alter wurden definiert als geschlechtsreife Frauen, die sich nicht einer Ligatur der Eileiter, beidseitiger Oophorektomie oder Hysterektomie unterzogen hatten oder die nicht postmenopausal (d. h. ohne Menstruationsblutung) über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr waren.</p> <p>**Hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung sind Methoden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Ausfallrate von weniger als 1 % pro Jahr aufweisen. Zu den hochwirksamen Formen der Empfängnisverhütung gehörten: hormonelle Verhütungsmittel (oral, injizierbar, Pflaster, Intrauterinpressare), Sterilisation des männlichen Partners oder völlige Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr, wenn dies die bevorzugte und übliche Lebensweise des Patienten war.</p> <p><i>Anmerkung:</i> Die Doppelbarrieremethode (z. B. synthetische Kondome, Diaphragma oder Portiokappe in Verbindung mit Spermizid-Schaum, -Creme oder -Gel), periodische Abstinenz (z. B. kalendarisch, symptothermal, nach dem Eisprung), vorzeitiger Abbruch (Coitus interruptus), Laktationsamenorrhö-Methode und Verhütung allein durch ein Spermizid waren nicht akzeptabel als hochwirksame Verhütungsmethoden.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b> Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, kamen für die Teilnahme an der Studie nicht in Frage:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frühere Behandlung mit Loncastuximab tesirin</li> <li>2. Bekannte Überempfindlichkeit oder positives humanes ADA-Serum gegen einen CD19-Antikörper</li> <li>3. Pathologisch gesicherte Diagnose eines Burkitt-Lymphoms</li> <li>4. Erkrankung mit großer Tumormasse (Bulk), definiert als ein Tumor mit einer Größe von <math>\geq 10</math> cm in der längsten Ausdehnung<sup>a</sup></li> <li>5. Aktives zweites primäres Malignom mit Ausnahme von Hautkrebs, nicht metastasiertem Prostatakrebs, in situ Gebärmutterhalskrebs, duktalem oder lobulärem Karzinom in situ der Brust oder einem anderen Malignom, bei dem der medizinische Monitor des Sponsors und der Prüfarzt übereinstimmend als keine Ausschlussgrund eingestuft und dokumentiert haben.</li> <li>6. Autologe SZT innerhalb von 30 Tagen vor Beginn des Studienmedikaments (Zyklus 1, Tag 1)</li> <li>7. Allogene SZT innerhalb von 60 Tagen vor Beginn des Studienmedikaments (Zyklus 1, Tag 1)</li> <li>8. Aktive Graft-versus-Host Erkrankung</li> <li>9. Posttransplantationslymphome</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Aktive Autoimmunerkrankung, einschließlich motorischer Neuropathie hervorgerufen durch eine Autoimmunerkrankung und andere Autoimmunerkrankungen des ZNS</p> <p>11. Bekannte Seropositive, die eine antivirale Therapie gegen humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) benötigen <i>Anmerkung:</i> Die Teilnahme an den Tests war nicht vorgeschrieben.</p> <p>12. Vorgeschichte von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse</p> <p>13. Lymphome mit aktiver ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Untersuchung, einschließlich leptomeningealer Erkrankungen</p> <p>14. Klinisch bedeutsame Flüssigkeitsansammlung im dritten Raum (d. h. Aszites, der eine Entlastungspunktion erfordert; oder Pleuraerguss, der entweder eine Entlastungspunktion erfordert oder mit Kurzatmigkeit einhergeht)</p> <p>15. Stillend oder schwanger</p> <p>16. Signifikante medizinische Komorbiditäten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf unkontrollierte Hypertonie (Blutdruck wiederholt <math>\geq 160/100</math> mmHg), instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz (größer als New York Heart Association Klasse II), elektrokardiografischer Nachweis einer akuten Ischämie, Koronarangioplastie oder eines Myokardinfarkts innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, unkontrollierte atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, schlecht eingestellter Diabetes oder schwere chronische Lungenerkrankungen</p> <p>17. Größere chirurgische Eingriffe, Strahlentherapie, Chemotherapie oder andere antineoplastische Therapien innerhalb von 14 Tagen vor Beginn des Studienmedikaments (Zyklus 1, Tag 1), mit Ausnahmen, falls durch Sponsor genehmigt.</p> <p>18. Einnahme eines anderen experimentellen Medikaments innerhalb von 14 Tagen vor Beginn des Studienmedikaments (Zyklus 1, Tag 1)</p> <p>19. Geplante Verabreichung eines Lebendimpfstoffs nach Beginn des Studienmedikaments (Zyklus 1, Tag 1)</p> <p>20. Keine Verbesserung auf Grad <math>\leq 1</math> (CTCAE Version 4.0) nach akuter nicht-hämatologischer Toxizität (Neuropathie oder Alopezie Grad <math>\leq 2</math>) aufgrund einer vorausgegangenen Therapie vor dem Screening</p> <p>21. Angeborenes langes QT-Syndrom oder eine korrigierte QT-Dauer (corrected QT, QTc) unter Verwendung der Fridericia-Korrektur (QTcF) von <math>&gt; 480</math> ms beim Screening (außer sekundär zu Herzschrittmacher oder Schenkelblock)</p> <p>22. Jegliche andere signifikante medizinische Erkrankung, Anomalie oder Bedingung, durch die der Patient nach Urteil des Prüfers für die Teilnahme an der Studie als ungeeignet eingestuft werden oder den Patienten gefährdet hätte</p> <p><sup>a</sup>Ausschlusskriterium wurde bei der Protokollversion 2 hinzugefügt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Screening Misserfolge</b></p> <p>Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten, aber vor der Behandlung mit Loncastuximab tesirin nicht für die Studie in Frage kamen, wurden als Screening-Misserfolg definiert. Für diese Patienten wurden im elektronischen elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF) nur folgende Informationen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwilligungserklärung</li> <li>• Demografische Daten</li> <li>• Einschluss-/Ausschlusskriterien</li> <li>• Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und/oder Todesfälle, die während des Screeningzeitraums auftraten</li> </ul> <p><b>Studienzentren</b></p> <p>Die Studie wurde von 37 Hauptprüfern (Principal Investigators) an 37 Standorten durchgeführt. An jedem Standort gab es einen Hauptprüfer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden 37 Standorte in 4 Ländern initiiert (USA: 24 Standorte, UK: 7 Standorte, Italien: 5 Standorte und Schweiz: 1 Standort).</li> <li>• Es gab 29 Standorte, in denen Patienten einem Screening unterzogen wurden: USA: 17 Standorte; UK: 6 Standorte; Italien: 5 Standorte; Schweiz: 1 Standort</li> <li>• Es gab 28 Standorte, an denen Patienten in die Studie eingeschlossen wurden: USA: 16 Standorte; UK: 6 Standorte; Italien: 5 Standorte; Schweiz: 1 Standort</li> </ul>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Art und Dosierung der Intervention</b></p> <p>Loncastuximab tesirin wurde als i. v. Infusion über 30 Minuten an Tag 1 der ersten beiden dreiwöchentlichen Zyklen (Q3W) in einer Dosis von 150 µg/kg und für die nachfolgenden Zyklen von 75 µg/kg verabreicht.</p> <p>Die Patienten erhielten eine Prämedikation mit Dexamethason, sofern nicht kontraindiziert. Zur Prämedikation und unterstützenden Behandlung siehe CSR Abschnitt 9.4.5.1.1.</p> <p>Bei Patienten mit einem BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf der Grundlage eines angepassten Körpergewichts (Adjusted Body Weight, ABW) wie folgt berechnet:</p> $\text{ABW (kg)} = 35 \text{ kg/m}^2 \times (\text{Körperhöhe in m})^2$ <p>Zu verabreichende Dosis (mg) = Dosierung (µg/kg) × ABW/1000</p> <p><b>Zuweisung der Patienten zu Behandlungsgruppen</b></p> <p>Es handelte sich um eine einarmige Studie, und alle Patienten erhielten Loncastuximab tesirin wie unter „Art und Dosierung der Intervention“ in Abschnitt 9.4.1 beschrieben.</p> <p><b>Zubereitung und Verabreichung des Studienmedikaments</b></p> <p>Loncastuximab tesirin-Lösung in einer Konzentration von 5 mg/ml war die Grundlage für die Herstellung der Infusionslösung. Die Menge des zu verdünnenden Produkts hing von der Dosisstufe, dem Gewicht und dem BMI des Patienten ab. Bei Patienten mit einem BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> wurde die Dosis auf</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Grundlage eines ABW berechnet (siehe „Art und Dosierung der Intervention“).</p> <p>Die Patienten erhielten an Tag 1 jedes Zyklus eine 30-minütige i. v.-Infusion von Loncastuximab tesirin. Abweichungen bei den Infusionszeiten aufgrund geringfügiger Unterschiede bei der Über- bzw. Unterfüllung von Infusionsbeuteln und der Vorgehensweise der Zentren beim Spülen der Infusionsleitungen nach Chemotherapie wurden nicht als Protokollabweichung betrachtet.</p> <p><b>Prämedikation und unterstützende Maßnahmen</b></p> <p><u>Prämedikation</u></p> <p>Sofern nicht kontraindiziert, wurde Dexamethason (4 mg oral) jeweils zweimal täglich am Tag vor der Verabreichung von Loncastuximab tesirin (wenn möglich), am Tag der Verabreichung von Loncastuximab tesirin (falls nicht bereits am Vortag verabreicht mindestens 2 Stunden zuvor, ansonsten jederzeit vor der Verabreichung) und am Tag nach der Verabreichung von Loncastuximab tesirin verabreicht.</p> <p><u>Behandlung von Ödemen und Pleuraergüssen</u></p> <p>Spironolacton in der Standarddosis wurde bei Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 1 kg gegenüber Zyklus 1 Tag 1, neuen oder sich verschlechternden Ödemen und/oder neuen oder sich verschlechternden Pleuraergüssen verabreicht. Die Dosis von Spironolacton wurde gewählt wie sie klinisch indiziert ist. Bei einer weiteren Gewichtszunahme, Ödemen oder einem Pleuraerguss konnte eine zusätzliche diuretische Unterstützung erfolgen. Darüber hinaus wurden die Patienten angewiesen, ihr Gewicht täglich etwa zur gleichen Zeit (vorzugsweise morgens) zu kontrollieren und das Studienzentrum zu benachrichtigen, wenn sie gegenüber dem Ausgangswert mehr als 1 kg zunahmen.</p> <p><u>Behandlung und Prophylaxe infusionsbedingter Hypersensitivitätsreaktionen</u></p> <p>Medikamente zur Behandlung von Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, waren für den sofortigen Einsatz verfügbar und wurden gemäß den Standardbehandlungsprotokollen des Studienzentrums verabreicht.</p> <p>Jeder Patient, bei dem eine infusionsbedingte Hypersensitivitätsreaktionen auftrat, erhielt in den nachfolgenden Zyklen eine prophylaktische Behandlung gemäß den nachstehenden Leitlinien oder dem Behandlungsstandard des Studienzentrums:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Am Tag 1 eines jeden Zyklus wurden die Patienten angewiesen, 12 und 6 Stunden vor Beginn der Loncastuximab tesirin-Infusion oral 20 mg Dexamethason einzunehmen. Falls erforderlich, konnten 12 und 6 Stunden vor der ersten Dosis als "unmittelbar vor dem Schlafengehen" und "unmittelbar nach dem Aufwachen" definiert werden.</li> <li>• Am Tag 1 eines jeden Zyklus erhielten die Patienten 30 Minuten vor Beginn der Loncastuximab tesirin-Infusion 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid intravenös.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Am Tag 1 eines jeden Zyklus erhielten die Patienten 30 Minuten vor Beginn der Loncastuximab tesirin-Infusion 50 mg Ranitidin (oder ein Äquivalent) intravenös.</li> <li>• 2 Tage lang nach der Verabreichung von Loncastuximab tesirin an Tag 1 erhielten die Patienten zweimal täglich oral 4 mg Dexamethason.</li> </ul> <p><u>Hautausschlag</u></p> <p>Das Auftreten von Hautausschlag wurde sowohl in der Studie ADCT-402-101 sowie bei einem verwandten Prüfpräparat gemeldet, welches das gleiche Pyrrolbenzodiazepin (PBD) enthält. Der Hautausschlag trat dabei in Bereichen mit erhöhtem Risiko für Sonneneinstrahlung auf; daher wurde empfohlen, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine längere Exposition der betroffenen Hautbereiche gegenüber Sonnenlicht zu vermeiden.</p> <p><u>Sonstige unterstützende Maßnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwohl die Patientenpopulation der Studie im Vergleich zu Patienten mit akuter Erkrankung ein geringes Risiko für die Entwicklung eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) aufwies, wurden die Patienten auf die Entwicklung eines TLS beobachtet und gemäß den Standardbehandlungsprotokollen des Standorts behandelt.</li> <li>• Da in Tierversuchen Hodentoxizität (Atrophie mit verminderter Spermatogenese) festgestellt wurde, ist männlichen Patienten empfohlen worden, vor der Behandlung mit Loncastuximab tesirin-Lpyl gegebenenfalls eine Kryokonservierung der Spermien in Betracht zu ziehen.</li> </ul> <p><b>Behandlungsunterbrechung und Dosismodifikationen</b></p> <p>Falls bei einem Patienten eine nicht-hämatologische Toxizität des Grades <math>\geq 3</math> (<math>\geq 2</math> für Ödeme, Ergüsse oder erhöhte AST/ALT/<math>\gamma</math>-GT) auftrat, wurde die Behandlung mit Loncastuximab tesirin so lange ausgesetzt, bis sich die Toxizität auf einen Grad <math>\leq 1</math> (Grad 1 oder Ausgangswert bei peripherer Neuropathie) reduziert hat. Falls bei einem Patienten eine hämatologische Toxizität von Grad <math>\geq 3</math> (Neutropenie oder Thrombozytopenie) auftrat, wurde die Behandlung mit Loncastuximab tesirin so lange ausgesetzt, bis sich die Toxizität auf Grad <math>\leq 2</math> reduziert hat.</p> <p>Falls sich die Behandlung mit Loncastuximab tesirin um mehr als 3 Wochen verzögert hat und beim Auftreten der Toxizität ein Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin vermutet wurde, erfolgte bei den nachfolgenden Dosen von Loncastuximab tesirin eine Reduktion um 50 %. Darüber hinaus konnten Prüfarzte die Dosis von Loncastuximab tesirin bei einer Toxizität vom Grad <math>\geq 3</math> (<math>\geq 2</math> bei Ödemen, Ergüssen oder erhöhter AST/ALT/<math>\gamma</math>-GT), für welches ein Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin vermutet wurde und welches nicht zu einer Behandlungsverzögerung von mehr als 3 Wochen führte, um 50 % reduzieren, sofern der Prüfarzt der Ansicht war, dass dies im besten Interesse des Patienten war.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Falls nach der zweiten Dosis 150 µg/kg (Zyklus 2 Tag 1) eine Toxizität auftrat, die zu einer Dosisreduktion wie zuvor beschrieben führte, erhielt der Patient für Zyklus 3 die im Protokoll festgelegte Dosis von 75 µg/kg.</p> <p>Falls die oben beschriebene Toxizität bei der reduzierten Dosis erneut auftrat, wurden die nachfolgenden Dosen von Loncastuximab tesirin weiter um 50 % reduziert.</p> <p>Trat die oben beschriebene Toxizität nach der zweiten Dosisreduktion erneut auf, wurde Loncastuximab tesirin dauerhaft abgesetzt.</p> <p>Wenn sich die Behandlung mit Loncastuximab tesirin um mehr als 5 Wochen verzögerte und beim Auftreten der Toxizität ein Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin vermutet wurde, wurde die Behandlung dauerhaft abgebrochen, es sei denn, weitere Verabreichungen wurden vom Sponsor genehmigt.</p> <p><b>Umgang mit Überdosierung</b></p> <p>Eine Überdosierung war jede Dosis von Loncastuximab tesirin, die einem Patienten verabreicht wurde und die im Prüfplan beschriebene Dosis überstieg. Es lagen keine Daten vor, um festzustellen, welche Auswirkungen eine Überdosierung haben würde und ob diese reversibel sind. Es wurden symptomatische Behandlungen und standardmäßige unterstützende Pflegemaßnahmen zur Behandlung der aufgetretenen Toxizität durchgeführt.</p> <p>Eine Überdosierung galt als UE, wenn die Dosis die im Prüfplan beschriebene Höchstdosis um mindestens 15 % überschritt. Wenn eine solche Überdosierung mit oder ohne Anzeichen oder Symptome auftrat, wurde sie dem Sponsor durch ein SUE-Berichtsformular innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme im Studienzentrum gemeldet.</p> <p><b>Patienten-Compliance</b></p> <p>Die Verabreichung von Loncastuximab tesirin erfolgte durch den Prüfarzt oder eine qualifizierte Person mit Befugnis; daher war die Patienten-Compliance durch die Verabreichungsinformation gesichert.</p>
5	Studienziel	<p>Patienten mit r/r DLBCL haben in der Regel eine ungünstige Prognose mit Ansprechraten unter Salvage-Therapien in Zweitlinie von 14 – 26 % und einer medianen Überlebenszeit von 6,1 Monaten. Eine Therapie mit einer Ansprechrate von &gt; 20 % würde in dieser Population als klinisch bedeutsam einzustufen sein.</p> <p>Die Studie wurde konzipiert um die Nullhypothese, dass die ORR mit Loncastuximab tesirin ≤ 20 % ist, mit der Alternativhypothese, dass die ORR &gt; 20 % ist, zu vergleichen.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Patienten mit r/r DLBCL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weitere Bewertungen der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin</li> <li>• Charakterisierung des Sicherheitsprofils von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation													
		<p>Loncastuximab tesirin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung des pharmakokinetischen (PK) Profils von Loncastuximab tesirin</li> <li>• Bewertung der Immunogenität von Loncastuximab tesirin</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Loncastuximab tesirin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Beziehung zwischen der Loncastuximab tesirin-Exposition und den Messgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit</li> <li>• Beurteilung der Korrelationen zwischen klinischer Aktivität oder Verträglichkeit und Tumor- und/oder Blut-Biomarkern, einschließlich pharmakogenetischer Marker</li> </ul>													
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="695 797 948 846">Studienziele</th> <th data-bbox="948 797 1394 846">Endpunkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="695 846 1394 896"><i>Primäres Studienziel</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 896 948 1077">Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Patienten mit r/r DLBCL.</td> <td data-bbox="948 896 1394 1077">ORR gemäß Lugano-Klassifikation 2014, bestimmt durch zentrale Prüfung für alle behandelten Patienten; ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit BOR (CR oder PR)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="695 1077 1394 1126"><i>Sekundäre Studienziele</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 1126 948 1749">weitere Bewertungen der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin</td> <td data-bbox="948 1126 1394 1749"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR, definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen des Tumors bis zum Fortschreiten der Krankheit oder zum Tod</li> <li>• CRR, definiert als der Anteil behandelter Patienten, die ein BOR in Form einer CR erreichten</li> <li>• RFS, definiert als der Zeitraum zwischen dem dokumentierten Erreichen einer CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>• PFS, definiert als der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und dem ersten dokumentierten Wiederauftreten, Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>• OS, definiert als der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und dem Tod jedweder Ursache</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="695 1749 948 1957">Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Loncastuximab tesirin</td> <td data-bbox="948 1749 1394 1957"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Schweregrad von UEs und SUEs</li> <li>• Veränderungen der verträglichkeitsrelevanten Laborparameter, Vitalparameter, ECOG Performance Status sowie 12-Kanal-EKG gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Studienziele	Endpunkte	<i>Primäres Studienziel</i>		Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Patienten mit r/r DLBCL.	ORR gemäß Lugano-Klassifikation 2014, bestimmt durch zentrale Prüfung für alle behandelten Patienten; ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit BOR (CR oder PR)	<i>Sekundäre Studienziele</i>		weitere Bewertungen der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR, definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen des Tumors bis zum Fortschreiten der Krankheit oder zum Tod</li> <li>• CRR, definiert als der Anteil behandelter Patienten, die ein BOR in Form einer CR erreichten</li> <li>• RFS, definiert als der Zeitraum zwischen dem dokumentierten Erreichen einer CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>• PFS, definiert als der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und dem ersten dokumentierten Wiederauftreten, Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>• OS, definiert als der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und dem Tod jedweder Ursache</li> </ul>	Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Loncastuximab tesirin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Schweregrad von UEs und SUEs</li> <li>• Veränderungen der verträglichkeitsrelevanten Laborparameter, Vitalparameter, ECOG Performance Status sowie 12-Kanal-EKG gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
Studienziele	Endpunkte														
<i>Primäres Studienziel</i>															
Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Patienten mit r/r DLBCL.	ORR gemäß Lugano-Klassifikation 2014, bestimmt durch zentrale Prüfung für alle behandelten Patienten; ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit BOR (CR oder PR)														
<i>Sekundäre Studienziele</i>															
weitere Bewertungen der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR, definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen des Tumors bis zum Fortschreiten der Krankheit oder zum Tod</li> <li>• CRR, definiert als der Anteil behandelter Patienten, die ein BOR in Form einer CR erreichten</li> <li>• RFS, definiert als der Zeitraum zwischen dem dokumentierten Erreichen einer CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>• PFS, definiert als der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und dem ersten dokumentierten Wiederauftreten, Krankheitsprogression oder Tod</li> <li>• OS, definiert als der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und dem Tod jedweder Ursache</li> </ul>														
Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Loncastuximab tesirin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Schweregrad von UEs und SUEs</li> <li>• Veränderungen der verträglichkeitsrelevanten Laborparameter, Vitalparameter, ECOG Performance Status sowie 12-Kanal-EKG gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>														

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		Charakterisierung des PK Profils von Loncastuximab tesirin	Konzentrationen und PK-Parameter des gesamten Loncastuximab tesirin-Antikörpers, des PBD-konjugierten Antikörpers sowie des unkonjugierten SG3199. (Daten werden gesondert ausgewertet und berichtet)
		Bewertung der Immunogenität von Loncastuximab tesirin	ADA-Titer und ggf. neutralisierende Aktivität gegen Loncastuximab tesirin nach der Behandlung mit Loncastuximab tesirin. (Daten werden gesondert ausgewertet und berichtet)
		Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Loncastuximab tesirin auf die HRQoL	Veränderung der HRQoL im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen anhand des EQ-5D-5L Fragebogens und des FACT-Lym-Fragebogens
		<i>Explorative Studienziele</i>	
		Charakterisierung der Beziehung zwischen der Loncastuximab tesirin-Exposition und den Messgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit	Beziehung zwischen der Exposition (Loncastuximab tesirin-Dosis, PK-Metriken) und ausgewählten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten. (Daten werden gesondert ausgewertet und berichtet.)
		Beurteilung der Korrelationen zwischen klinischer Aktivität oder Verträglichkeit und Tumor- und/oder Blut-Biomarkern, einschließlich pharmakogenetischer Marker	Korrelation zwischen Tumor- und/oder Blutbiomarkern und ausgewählten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten. (Daten werden gesondert ausgewertet und berichtet.)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p>Die Fallzahl wurde auf Grundlage der Annahme bestimmt, dass eine ORR von 20 % in dieser Patientenpopulation als klinisch bedeutsam einzustufen ist. Die primäre Hypothese lautete, dass die ORR, bestimmt durch zentral durchgeführte Bewertung, für die mit Loncastuximab tesirin behandelten Patienten signifikant größer als 20 % sein würde (d. h. Nullhypothese: <math>p \leq 0,2</math> gegenüber Alternativhypothese: <math>p &gt; 0,2</math>). Diese Hypothese wurde mit einem Fehler vom Typ I von 0,05 (zweiseitig) getestet.</p> <p>Unter Verwendung des nQuery-Exact-Test für einfache Verhältnisse hätte eine Stichprobengröße von 140 Patienten eine statistische Power von &gt; 99 %, ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,025 (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05) zu erreichen. Diese Stichprobengröße sollte eine adäquate Genauigkeit für das ORR im erwarteten Bereich und eine robuste Population für die Bewertung der Verträglichkeit bieten.</p>	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Behandlungsabbruch</b></p> <p>Bei Patienten wurde die Behandlung mit Loncastuximab tesirin aus einem der folgenden Gründe abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression</li> <li>• Inakzeptable Toxizität</li> <li>• Entscheidung des Patienten</li> <li>• Wesentliche Protokollverletzung</li> <li>• Prüfarztentscheiden, dass es im besten Interesse des Patienten sei, die Studienmedikation abzusetzen</li> <li>• Abbruch der Studie durch den Sponsor</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Tod</li> </ul> <p>Das Absetzen von Loncastuximab tesirin wurde nicht gleichgesetzt mit dem Abbruch der Studie. Patienten, die Loncastuximab tesirin absetzten, wurden gebeten, die Visite zu Studienende wahrzunehmen und die Nachbeobachtungszeit gemäß Protokoll abzuschließen. Das Prüfzentrum unternahm alle Notwendigkeiten, die Nachbeobachtungsphase gemäß Protokoll durchzuführen. Wenn Patienten nicht in der Lage waren, physisch das Prüfzentrum zu besuchen, konnte der Patientenstatus, einschließlich – aber nicht beschränkt auf – den Überlebensstatus, von Mitarbeitern der Prüfstelle per Telefon, E-Mail oder Post ermittelt werden.</p> <p><b>Studienabbruch</b></p> <p>Grund und Datum des Studienabbruchs wurden für alle betroffenen Patienten erfasst.</p> <p>Hinweis: Patienten, die aus einem beliebigen Grund aus der Studie ausgeschieden waren, konnten nicht wieder in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Ein Patient wurde aus einem der folgenden Gründe aus der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rücknahme der Zustimmung</li> <li>• Entscheidung des Prüfers/Sponsors</li> <li>• Tod</li> <li>• Lost-to-Follow-up</li> </ul> <p>Wenn ein Patient seine Einwilligung zurückzog, wurden keine weiteren Daten erhoben. Der Sponsor konnte die vor dem Widerruf gesammelten medizinischen Forschungsdaten in Übereinstimmung mit der ursprünglichen Vereinbarung weiterverwenden.</p> <p>Die Studie konnte vom Sponsor jederzeit und aus beliebigen Gründen abgebrochen werden. Sollte dies der Fall sein, während die Patienten noch Loncastuximab tesirin erhielten, würde für diese Patienten ein Termin für die Visite zu Behandlungsende vereinbart werden.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	Verblindung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p><b>Analyse-Populationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>All-Treated-Population</u>: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Loncastuximab tesirin erhalten haben. Diese Gesamtpopulation wurde für die primären Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen.</li> <li>• <u>Per-Protokoll-Population</u>: Alle Patienten der All-Treated Population, die die Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllten, keine unzulässige Begleitbehandlung erhielten und bei denen keine Protokollverletzungen vorlagen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeitsergebnisse ausgeübt hätten.</li> <li>• <u>SZT-Population</u>: Alle Patienten, die auf Loncastuximab tesirin ansprachen und sich nach dauerhaftem Absetzen der Loncastuximab tesirin-Behandlung ohne zwischenzeitliche Krebstherapie einer (autologen oder allogenen) SZT unterzogen. (Diese Population wurde lediglich in den SAP aufgenommen, war jedoch im Protokoll nicht spezifiziert).</li> <li>• <u>PK-Population</u>: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Loncastuximab tesirin erhalten haben und bei denen auswertbare und ausreichende Konzentration-Zeit-Daten vorlagen, um eine zuverlässige Schätzung der Loncastuximab tesirin-Exposition zu ermöglichen. (Diese Population wurde für PK-Analysen verwendet, die in einem separaten PK/pharmakodynamischen Analyseplan und Bericht beschrieben werden).</li> <li>• <u>Immunogenitäts-Analysepopulation</u>: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Loncastuximab tesirin erhalten haben und bei denen auswertbare Immunogenitätsdaten vor der Dosis vorliegen, die eine zuverlässige Bewertung der ADA-Wirkung von Loncastuximab tesirin ermöglichen. (Diese Population wurde für ADA-Analysen verwendet, die in einem separaten PK/Pharmakodynamik-Analyseplan und -bericht beschrieben werden).</li> <li>• <u>Pharmakodynamische-Population</u>: Patienten, für die archiviertes Tumorgewebe oder Biopsien aus der Zeit vor der Behandlung zur Verfügung standen, die mindestens eine Dosis Loncastuximab tesirin erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert für eine pharmakodynamische/Biomarker-Bewertung vorlag. (Diese Population wurde für pharmakodynamische Analysen verwendet, die in einem separaten PK/pharmakodynamischen Analyseplan und Bericht beschrieben werden).</li> <li>• <u>PRO-Analyse-Population</u>: Alle Patienten in der All-Treated Population mit Baseline-Score (mindestens ein Instrument) und mindestens einem Post-Baseline-Score (mindestens ein</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Instrument). (Diese Population wurde im SAP eingeführt und war im Protokoll nicht spezifiziert).</p> <p><b>Allgemeine Methodik</b></p> <p>Für alle durchgeführten Analysen wurde SAS Version 9.4 oder höher verwendet. Alle verfügbaren Daten wurden in den Analysen berücksichtigt und wichtige Daten wurden in Daten-Listings dargestellt, sortiert nach Patient und Patientenbesuch. Fehlende Daten wurden nicht imputiert, außer durch Zensierung in Überlebenszeitanalysen oder wenn anderweitig angegeben.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurden kategoriale Daten in Form von Zählungen und Prozentsätzen dargestellt, wobei die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation den Nenner für die Prozentsätze bildete. Die Prozentsätze wurden auf eine Dezimalstelle gerundet, mit Ausnahme von 100 %, welches ohne Nachkommastellen dargestellt wurde und Nullzählungen, bei denen ein Prozentsatz nicht dargestellt wurde.</p> <p>Kontinuierliche Daten wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Verwendung von Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert, Standardabweichung (Std), Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Minima und Maxima wurden auf die Genauigkeit des Originalwerts gerundet und Mittelwerte, Mediane und 95 %-KI wurden – falls vorhanden – auf eine zusätzliche Dezimalstelle als die Genauigkeit des Originalwerts gerundet. Die Standardabweichung wurde auf zwei zusätzliche Dezimalstellen als die Genauigkeit des Originalwerts gerundet, bis zu einem Maximum von drei Dezimalstellen.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, nachdem für die ersten 52 Patienten jeweils zwei Tumorbeurteilungen vorlagen (etwa 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Loncastuximab tesirin). Analysiert wurde die ORR und das entsprechende 95%-KI. Die Rekrutierung wurde während der Zwischenanalyse fortgesetzt. Falls weniger als 10 Patienten ein Ansprechen in der Studie zeigten, sollte die Rekrutierung in die Studie gestoppt werden. Andere Analysen wie DOR, PFS, CRR, RFS, OS und Verträglichkeitsanalysen konnten bei Bedarf durchgeführt werden.</p> <p><b>Finale Analyse</b></p> <p>Für die Analyse der primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte wurde ein Datenschnitt vollzogen, sobald alle Patienten, die ein Ansprechen erreicht hatten, mindestens 6 Monate nach dem dokumentierten Ansprechen im Follow-up nachbeobachtet wurden. Alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden analysiert und dargestellt. PK-Details und -Ergebnisse werden in einem separaten PK/Pharmakodynamik-Bericht dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der exakte Binomialtest wurde in den finalen Analysen für den primären Endpunkt verwendet, da erstens die Aufnahme von Patienten in die Studie aus praktischen Gründen nicht auf genau 140 Patienten begrenzt werden konnte und zweitens Patienten, die zum Zeitpunkt der Interimsanalyse kein Ansprechen erreicht hatten, in der endgültigen Analyse als Responder eingeschlossen werden konnten, falls ihr Ansprechen verzögert eingetreten ist.</p> <p>Die Follow-up-Analysen werden durchgeführt, sobald alle Patienten die Studie gemäß Protokoll abgeschlossen haben. Diese Ergebnisse werden in einem Addendum zum CSR dargestellt.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf den Bewertungen durch unabhängige Beurteilung gemäß den Kriterien der Lugano-Klassifikation 2014 vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder eines Eingriffes.</p> <p>Daten zur Bewertung von Läsionen (Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen und neue Läsionen) und zum Ansprechen des Tumors wurden in Listings dargestellt. Ein separates Listing enthält abgeleitete Daten zu DOR, RFS, PFS und OS. Die primären Analysen zur Wirksamkeit wurden für die All-Treated Population durchgeführt.</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Die Analyse der ORR war die primäre Wirksamkeitsanalyse.</p> <p>Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten, die vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder eines Eingriffes eine BOR in Form von CR oder PR erreichten, bestimmt durch zentral durchgeführte Bewertung gemäß der Lugano-Klassifizierungskriterien. Für die primäre ORR-Analyse in der All-Treated Population wurden Patienten mit CR oder PR als Therapieerfolg und alle übrigen Patienten (einschließlich Patienten mit fehlender Information zum Ansprechen) als Therapiemisserfolg gewertet.</p> <p>Die Reihenfolge der Gesamtansprechkategorie war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR</li> <li>• PR</li> <li>• SD</li> <li>• NE</li> <li>• PD</li> </ul> <p>Die Kategorie des Gesamtansprechens wurde abgeleitet auf Grundlage der Bewertungen des Ansprechens bei oder vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder eines Eingriffes.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten ohne dokumentierte nachfolgende Krebstherapie und/oder mit fehlendem Datum für den Beginn der Krebstherapie wurden als Patienten betrachtet, die keine nachfolgende Krebstherapie erhalten hatten. Ein BOR in Form einer SD konnte erst zugeordnet werden, nachdem der Patient für mindestens 35 Tage nach der ersten Dosis Loncastuximab tesirin in die Studie eingeschlossen war. Jede Tumorbeurteilung, die vor Vollendung dieses Zeitraums auf SD deutete, wurde als NE in Bezug auf das BOR gewertet, falls keine weitere Beurteilung nach diesem Zeitraum vorlag.</p> <p>Die ORR und das jeweilige zweiseitige exakte 95 %-KI wurden dargestellt. Subgruppenanalyse wurde durchgeführt und dargestellt für Krankheitssubtyp, Krankheitsstadium, Double-/Triple-Hit-Lymphom (ja/nein), Bulk-Läsion (ja/nein), keimzentrumsartige/aktivierte B-Zellen, transformiertes DLBCL (ja/nein), Altersgruppe, Geschlecht, Land, Ansprechen auf Erstlinie und/oder die letzte erhaltene Linie der vorherigen systemischen Therapie (Rezidiert [CR + PR] gegenüber refraktär [SD + PD] gegenüber andere [NE + fehlend]), sowie andere relevante Variablen durchgeführt.</p> <p>Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Produktsummen senkrechter Durchmesser (Sum of the Product of Perpendicular Diameters; SPD) der Zielläsionen wurde für die verfügbaren Daten in der All-Treated Population dargestellt. Diese Daten wurden zusätzlich in Form eines Wasserfalldiagramms dargestellt, in welchem sortierte vertikalen Säulen die Werte der höchsten prozentualen Reduktion einzelner Patienten darstellen.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse der von der unabhängigen Beurteilung bestimmten ORR wurde für die Per-Protokoll Population durchgeführt.</p> <p>Eine weitere Sensitivitätsanalyse der ORR wurde durchgeführt, bei der die BOR von Prüfern bestimmt wurde.</p> <p><u>DOR</u></p> <p>Die DOR wurde nur für Patienten mit CR oder PR definiert als das Intervall zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens und dem Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer PD auf Grundlage unabhängiger radiologischer Beurteilung oder Datum des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine klinische Progression nach Ende der Therapie bzw. der Studie ohne radiologische Beurteilung hätte in einer Sensitivitätsanalyse als Ereignis berücksichtigt werden können.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, deren Ereignisse nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapien oder eines Eingriffes auftraten, oder die zum Zeitpunkt des Datenschnitts progressionsfrei und am Leben waren, oder deren Status unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letztgültigen Tumorbeurteilung am oder vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie oder des Eingriffes bzw. des Datenschnitts zensiert. Falls eine nachfolgende Krebstherapie begonnen wurde und innerhalb von sechs Tagen eine PD (basierend auf einer radiologischen oder klinischen Progression bei EOT/EOS) beobachtet wurde, wurde dies als dieselbe Visite betrachtet (innerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitfensters von <math>\pm 6</math> Tagen) und der Patient wurde als Patient mit Ereignis (Verlust des Ansprechens) gewertet.</p> <p>Patienten, bei denen nach dem ersten Tag keine Krankheitsbeurteilung erfolgte, wurden zum Tag 1 zensiert.</p> <p>Die DOR wurde für die All-Treatment-Population mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt. Es wurde eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse der DOR wurde durchgeführt, bei der Patienten, die sich einer SZT unterzogen hatten, nicht zum Zeitpunkt ihrer SZT zensiert wurden. Eine weitere Sensitivitätsanalyse der DOR wurde durchgeführt, bei der die DOR anhand von Prüfarztbewertungen bestimmt wurde.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden für Krankheitsstadium, Double-/Triple-Hit-Lymphom (ja/nein), Bulk-Läsion (ja/nein), keimzentrumsartige/aktivierte B-Zellen, transformiertes DLBCL (ja/nein), Altersgruppe, Ansprechen auf Erstlinie und/oder die letzte erhaltene Linie der vorherigen systemischen Therapie (Rezidiert [CR + PR] gegenüber refraktär [SD + PD] gegenüber andere [NE + fehlend]), BOR auf Loncastuximab tesirin-Lpyl (CR/PR) sowie andere relevante Variablen durchgeführt und dargestellt.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen des Tumors</u></p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors wurde für den Anteil der Patienten ausgewertet, die eine BOR in Form einer CR oder PR vor Beginn nachfolgender Krebstherapien/Eingriffe erreicht hatten und war definiert als das Intervall vom Zeitpunkt der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens. Für diesen Anteil von Patienten wurde die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p> <p><u>CRR</u></p> <p>Die CRR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR in Form von CR. Die prozentuale Angabe der CRR mit 95 %-KI wurde angegeben.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>RFS</u></p> <p>Das RFS wurde nur für Patienten mit CR definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten CR und dem Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer PD auf Grundlage unabhängiger radiologischer Beurteilung oder Datum des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine klinische Progression bei EOT/EOS ohne radiologische Beurteilung wurde in einer Sensitivitätsanalyse als Ereignis gewertet.</p> <p>Patienten, deren Ereignis nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapien oder eines Eingriffes auftraten, oder die zum Zeitpunkt des Datenschnitts progressionsfrei und am Leben waren oder deren Status unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt ihrer letztgültigen Krankheitsbeurteilung bei oder vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie oder des Eingriffes bzw. des Datenschnitts zensiert. Falls eine nachfolgende Krebstherapie begonnen wurde und innerhalb von 6 Tagen eine PD (basierend auf einer radiologischen oder klinischen Progression bei EOT/EOS) beobachtet wurde, wurde dies als dieselbe Visite betrachtet (innerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitfensters von <math>\pm 6</math> Tagen) und der Patient wurde als Patient mit Ereignis (Verlust des Ansprechens) gewertet.</p> <p>Patienten, bei denen nach dem ersten Tag keine Krankheitsbeurteilung erfolgte, wurden zum Tag 1 zensiert.</p> <p>Das RFS wurde für die All-Treatment-Population mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt. Es wurde eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse des RFS wurde durchgeführt, bei der Patienten, die sich einer SZT unterzogen hatten, nicht zum Zeitpunkt ihrer SZT zensiert wurde. Eine weitere Sensitivitätsanalyse des RFS wurde durchgeführt, bei der das RFS anhand von Prüfarztbewertungen bestimmt wurde.</p> <p><u>PFS</u></p> <p>Das PFS wurde definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten Dosis Loncastuximab tesirin und dem Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer PD auf Grundlage unabhängiger radiologischer Beurteilung oder Datum des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, deren Ereignis nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder eines Eingriffes auftraten, oder die zum Zeitpunkt des Datenschnitts progressionsfrei und am Leben waren oder deren Status unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt der letztgültigen Krankheitsbeurteilung bei oder vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie oder des Eingriffes oder des bzw. des Datenschnitts zensiert. Falls eine nachfolgende Krebstherapie begonnen wurde und innerhalb von 6 Tagen eine PD (basierend auf einer radiologischen oder klinischen Progression bei EOT/EOS) beobachtet wurde, wurde dies als dieselbe Visite betrachtet (innerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitfensters von <math>\pm 6</math> Tagen) und der Patient wurde als Patient mit Ereignis (Verlust des Ansprechens) gewertet.</p> <p>Patienten, bei denen nach dem ersten Tag keine Krankheitsbeurteilung erfolgte, wurden zum Tag 1 zensiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das PFS wurde für die All-Treatment-Population mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt. Es wurde eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse des PFS wurde durchgeführt, bei der Patienten, die sich einer SZT unterzogen hatten, nicht zum Zeitpunkt ihrer SZT zensiert wurde. Eine weitere Sensitivitätsanalyse des PFS wurde durchgeführt, bei der das PFS anhand von Prüfarztbewertungen bestimmt wurde.</p> <p><u>OS</u></p> <p>Das OS wurde definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten Dosis Loncastuximab tesirin und dem Datum des Todes jedweder Ursache. Patienten, von denen bekannt war, dass sie noch lebten, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Kontaktdatums zensiert. Patienten, deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-Up nicht bekannt war, wurden zum Zeitpunkt zensiert, an dem der Patient nachweislich am Leben war. Das Datum des letzten bestätigten Überlebens war das späteste folgende Datum: Datum der Studiervisite, Datum des telefonischen Kontakts, Datum des letzten bestätigten Überlebens bei EOS, Datum des Endes oder des Beginns (falls noch laufend oder Enddatum unbekannt) der Nachbeobachtung einer systemischen (Krebs-)Therapie, Datum der lokalen oder zentralen radiologischen Untersuchung oder ein anderes Datum in der klinischen Datenbank.</p> <p>Das OS wurde für die All-Treatment-Population mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt. Es wurde eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p><u>Ansprechen von CAR-T-Patienten</u></p> <p>Die nach der CAR-T-Therapie erhobenen Daten zum Ansprechen wurden separat zusammengefasst.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte/gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die Auswertung der PROs/HRQoL-Daten und die Methoden für den Umgang mit fehlenden Items oder fehlenden Bewertungen basierten auf dem Scoring Manual des jeweiligen Fragebogens.</p> <p><u>EQ-5D-5L</u></p> <p>Die Antworten auf die einzelnen Dimensionen wurden für jede geplante Bewertung mit Häufigkeitsangabe und prozentualer Angabe der Patientenzahl zusammengefasst. Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standard, Median und Spanne) der tatsächlichen Werte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden bei jeder geplanten Bewertung für die VAS dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Veränderung der VAS um 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als minimaler wichtiger Unterschied (Minimal Important Difference; MID) definiert. Die Patienten wurden auf der Grundlage der festgelegten MID als verbessert/verschlechtert eingestuft, d. h. falls sich mindestens einer der Folgewerte im Studienverlauf im Vergleich zum Ausgangswert um die Größe der MID verbessert/verschlechtert hat. Der Anteil der Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung wurde dargestellt.</p> <p>Die Rücklaufquote des EQ-5D-5L wurde berechnet als die Anzahl der Patienten, die mindestens eine Frage des EQ-5D-5L beantwortet haben (z. B. entweder im deskriptiven System oder auf der VAS), geteilt durch die Anzahl der bei einer Visite behandelten Patienten. Eine Zusammenfassung der Rücklaufquote zu jeder Visite wurde dargestellt.</p> <p>Die zusammenfassenden Analysen umfassten Daten bis zum Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bzw. des Eingriffs.</p> <p>Für jeden Patienten wurde zu jeder Visite eine Datenauflistung für jede einzelne Dimension sowie die VAS dargestellt.</p> <p><u>FACT-Lym</u></p> <p>Der FACT-Lym Fragebogen enthält Subskalen für körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being; PWB) (7 Items), soziales/familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being; SWB) (7 Items), emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being; EWB) (6 Items), funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being; FWB) (7 Items) sowie der Lymphom Subskala (LymS, 15 Items). Das FACT-Lym Scoring Manual weist die negativ formulierten Items aus, die vor der Addition der Gesamtwerte der Subskalen gedreht werden müssen. Negativ besetzte Items wurden gedreht, indem der Punktwert von "4" abgezogen wurde.</p> <p>Nach Umkehrung der richtigen Items wurden alle Subskalen-Items zu einem Gesamtwert summiert, der den Subskalen-Punktwert darstellte. Bei allen FACT-Lym Skalen und Symptomindizes war ein höherer Punktwert mit einer besseren Lebensqualität verbunden. Bei den folgenden Items wurden die Punktwerte gedreht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PWB: alle Items</li> <li>• SWB: kein Item</li> <li>• EWB: 5 Einzelitems (mit Ausnahme des zweiten Items "Ich bin zufrieden damit, wie ich mit meiner Krankheit zurechtkomme")</li> <li>• FWB: kein Item</li> <li>• Zusätzliche Bedenken (LymS): alle Einzelitems</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Punktwerte der Subskalen wurden aus der Summe der einzelnen Punktwerte der Items ermittelt. Sofern die Punktwerte von <math>\leq 50\%</math> der Items fehlten, wurden die Subskalenwerte berechnet durch Multiplikation der Summe der Itemwerte mit der Anzahl an Items der Subskala und dies geteilt durch die Anzahl der nicht fehlenden Itemwerte. Auf diese Weise werden fehlenden Punktwerte durch den Mittelwert der beantworteten Items innerhalb einer Subskala ersetzt.</p> <p>Anteilige Punktzahl der Subskala = <math>[\text{Summe der Punktwerte der Items}] \times [\text{N der Items in der Subskala}] / [\text{N der beantworteten Items}]</math></p> <p>Aus den oben genannten Gesamtwerten der Subskalen wurden die folgenden zusammengesetzten Werte abgeleitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Lym Trial Outcome Index (TOI) (Wertebereich: 0 - 116) = PWB+FWB+LymS</li> <li>• FACT-G Gesamtscore (Wertebereich: 0 - 108) = PWB + SWB + EWB + FWB</li> <li>• FACT-Lym Gesamtscore (Wertebereich: 0 - 168) = PWB + SWB + EWB + FWB + LymS</li> </ul> <p>Die TOI-, FACT-G- und FACT-Lym-Gesamtwerte wurden als fehlend gewertet, sobald 20 % oder mehr der einbezogenen Items fehlten (z. B. wurde Gesamtwert nur berechnet, wenn mindestens 22 von 27 FACT-G-Items bewertbar waren) oder eine der Teilskalen fehlte.</p> <p>Der Mittelwert und die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zu jeder nachfolgenden Bewertung wurden für die Subskalen und die zusammengesetzten Werte zusammengefasst. Die beste Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der Studie, definiert als der höchste positive Wert aller Besuche nach dem Ausgangswert minus dem Ausgangswert, wurde ebenfalls zusammengefasst.</p> <p><b>Verträglichkeitsanalysen</b></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Das Hauptaugenmerk bei der Erfassung von Nebenwirkungen lag auf unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (Treatment-Emergent Adverse Events; TEAE). Ein unerwünschtes Ereignis wurde als TEAE betrachtet, sofern der Beginn am oder nach dem Datum der ersten Loncastuximab tesirin-Dosis und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis beobachtet wurde bzw. sich verschlimmerte oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie bzw. eines Eingriffes, je nachdem, was früher eintrat. Alle anderen UE (d. h. solche, die vor der ersten Dosis oder mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis oder nach Beginn einer neuen Krebstherapie bzw. eines Eingriffes auftraten) wurden nicht als TEAE erfasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UE wurden gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 kodiert. Die TEAE-Darstellung umfassten die Inzidenzen aller TEAE, TEAE nach Schweregrad (CTCAE-Grad), TEAE mit vermutetem Zusammenhang mit Loncastuximab tesirin, TEAE mit Todesfolge, schwerwiegende TEAE, zu Abbruch/Unterbrechung/Verzögerung der Behandlung oder Dosisreduktion führende TEAE, infusionsbedingte Reaktionen sowie TEAE des Grades 3 oder höher.</p> <p><i>Todesfälle</i></p> <p>Für Todesfälle in der All-Treated Population wurden folgende Zusammenfassungen erstellt: Anzahl (%) und Todesursache der Patienten, die während der Studie verstarben, sowie Anzahl (%) und Todesursache der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Loncastuximab tesirin verstarben (mit Ausnahme der Patienten, die nach einer anschließenden Krebstherapie oder eines Eingriffes verstarben).</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse bei Transplantationspatienten</i></p> <p>Die folgenden Zusammenfassungen wurden für Patienten erstellt, für die ein Ansprechen auf Loncastuximab tesirin festgestellt wurde und die sich nach dauerhaftem Absetzen von Loncastuximab tesirin einer (autologen oder allogenen) SZT, jedoch keiner zusätzlichen Krebstherapie zwischen dem Absetzen und der Transplantation unterzogen hatten. Die Zusammenfassungen beinhalteten Daten bis 180 Tage nach Transplantation, unabhängig des Zusammenhangs mit Loncastuximab tesirin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SUE Grad <math>\geq 3</math>, die auf hepatische Toxizität, venöse okklusive Leberkrankung/sinusoidales Obstruktions-syndrom, Graft-versus-Host-Erkrankung, infektiöse Komplikationen, verlängerte Zytopenie(n) oder Lungentoxizität hindeuten</li> <li>• Schwerwiegende TEAE nach primärer SOC, bevorzugter Bezeichnung und höchstem CTCAE-Grad</li> <li>• Anzahl (%) und Todesursache der Patienten, die nach der Transplantation starben</li> </ul> <p><i>Unerwünschte Ereignisse bei CAR-T-Therapie-Patienten</i></p> <p>Ähnliche Analysen wurden für Patienten durchgeführt, die sich nach dauerhaftem Absetzen von Loncastuximab tesirin einer CAR-T-Therapie unterzogen haben. Die Zusammenfassungen beinhalteten Daten bis 90 Tage nach Erhalt der CAR-T-Therapie, unabhängig von der Beziehung zu Loncastuximab tesirin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE Grad <math>\geq 3</math> eines Zytokinfreisetzungssyndroms, Enzephalopathie, Ödem oder Erguss, Hautausschlag, oder hepatischen Toxizität</li> <li>• Schwerwiegende TEAE nach primärer SOC, Preferred Term und höchstem CTCAE-Grad</li> <li>• Anzahl (%) und Todesursache der Patienten, die nach der CAR-T-Therapie verstarben</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Klinische Labortests</u></p> <p>Die Labordaten für Hämatologie, Biochemie und Gerinnung wurden bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Loncastuximab tesirin oder dem EOT-Besuch erhoben, je nachdem was zuletzt eintrat und wurde in internationalen Standardeinheiten angegeben. Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standard, Median und Spanne) wurden für die Rohdaten und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei jeder geplanten Visite berechnet. Die Ergebnisse wurden anhand der Verschiebungen gegenüber dem Ausgangswert zusammengefasst. Veränderungen bei klinischen Laborergebnissen, die nach CTCAE Version 4.0 eingestuft werden konnten, wurden anhand ihres CTCAE-Grades zusammengefasst.</p> <p>Die Zusammenfassungen nach Visite beinhaltet Daten aus geplanten Untersuchungen und alle Daten wurden entsprechend des nominalen Datums der Visite, an der sie erfasst wurden, angegeben. Ungeplant erfasste Daten wurden in einer “worst case postbaseline” Zusammenfassung aufgenommen, in der die ungünstigsten Fälle über alle geplanten und ungeplanten Visiten nach der ersten Dosis Loncastuximab tesirin zusammengefasst wurden.</p> <p>Die zusammenfassenden Analysen beinhalten Daten bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bzw. eines Eingriffes. Alle Labordaten, einschließlich Urinalysen, wurden aufgeführt. Die Ergebnisse von Schwangerschaftstests wurden nicht aufgeführt, sind aber in den Datensätzen enthalten.</p> <p><u>12-Kanal-EKG</u></p> <p>Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standard, Median und Spanne) für EKG-Daten wurden für Rohdaten und für Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei jeder planmäßigen Visite berechnet.</p> <p>Die folgenden QTc-Anomalien (QTcF und QT korrigiert nach der Bazett-Formel [QTcB]) wurden in einer Häufigkeitstabelle aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei jedem Folgewert mit folgenden absoluten Werten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 450 bis ≤ 480 ms</li> <li>○ 480 bis ≤ 500 ms</li> <li>○ 500 ms</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber dem Ausgangswert <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30 bis ≤ 60 ms</li> <li>○ 60 ms</li> </ul> </li> </ul> <p>Die zusammenfassenden Analysen beinhalten Daten bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bzw. eines Eingriffes. Alle EKG-Daten wurden sowohl für quantitative Daten als auch für die Gesamtübersicht aufgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Vitalparameter und Körpergewicht</u></p> <p>Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standard, Median und Spanne) für Vitalparameter, einschließlich systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur, wurden für die Rohdaten sowie für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für jede geplante Visite dargestellt.</p> <p>Die zusammenfassenden Analysen beinhalten Daten bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bzw. eines Eingriffes. Alle Daten zu den Vitalparametern wurden zusammen mit dem Körpergewicht dargestellt.</p> <p><u>ECOG Leistungsstatus</u></p> <p>Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne) wurden für die Rohdaten und für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für jede geplante Visite dargestellt.</p> <p>Die zusammenfassenden Analysen beinhalten Daten bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bzw. eines Eingriffes. Die Daten zum ECOG wurden dargestellt.</p> <p><u>Körperliche Untersuchung</u></p> <p>Klinisch bedeutsame körperliche Untersuchungsergebnisse wurden als Anamnese erfasst, falls sie vor der ersten Gabe von Loncastuximab tesirin auftraten, bzw. als UE, falls sie nach der ersten Gabe von Loncastuximab tesirin auftraten.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 106 (1. Datenschnitt vom 06.04.2020), Abbildung 107 (3. Datenschnitt vom 01.03.2021) und Abbildung 108 (5. Datenschnitt vom 15.09.2022) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Keine Angaben
14	<p>Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</p> <p>(demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [<i>lost to follow-up</i>] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [<i>population of interest</i>])</p>	<p>Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 145 Patienten mindestens eine Dosis von Loncastuximab tesirin.</p> <p>Die Darstellung der dem AWG zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische	Die LOTIS-2-Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<p>All-Treated Population: 145 Patienten (100 %)</p> <p>Per-Protokoll Population: 121 Patienten (83,4 %)</p> <p>Patient-reported Outcome Population: 130 Patienten (89,7 %)</p> <p>SZT-Population: 10 Patienten (6,9 %)</p> <p>Data Cut-off Date: 06 Apr 2020 (1. Datenschnitt)</p> <p>Primary Analysis Snapshot Date: 15 May 2020 (1. Datenschnitt)</p> <p>Data Cut-off Date: 01. März 2021 (3. Datenschnitt; EMA-Einreichung)</p> <p>Data Cut-off Date: 15. September 2022 (5. Datenschnitt; finale Analyse)</p>

**a: nach TREND 2004.**

ABW: Angepasstes Körpergewicht; ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; ALT Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; beta-HCG: Humanes Choriongonadotropin beta; BMI: Body-Mass-Index; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CD19: Cluster of Differentiation 19; CR: Vollständiges Ansprechen; CRR: Gesamtansprechrate; CSR: Klinischer Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EOS: End of Study; EOT: End of Treatment; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FWB: Funktionelles Wohlbefinden;  $\gamma$ -GT: Gamma-Glutamyltransferase; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LymS: Lymphom Subskala; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MID: Minimal Important Difference; NE: Nicht bewertbar; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert; ORR: Gesamtansprechrate; PBD: Pyrrolbenzodiazepin; PD: Krankheitsprogression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PWB: Körperliches Wohlbefinden; Q3W: dreiwöchentlich; QTc: korrigierte QT-Dauer; QTcB: korrigierte QT-Dauer anhand der Bazett-Formel; QTcF: korrigierte QT-Dauer anhand der Fridericia-Formel; RFS: Rezidivfreies Überleben; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabile Erkrankung; SOC: Systemorganklasse; Std: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; SZT: Stammzelltherapie; TLS: Tumorlyse-Syndrom; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; ULN: Obere Normwertgrenze; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Quelle: (16, 48, 49)

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

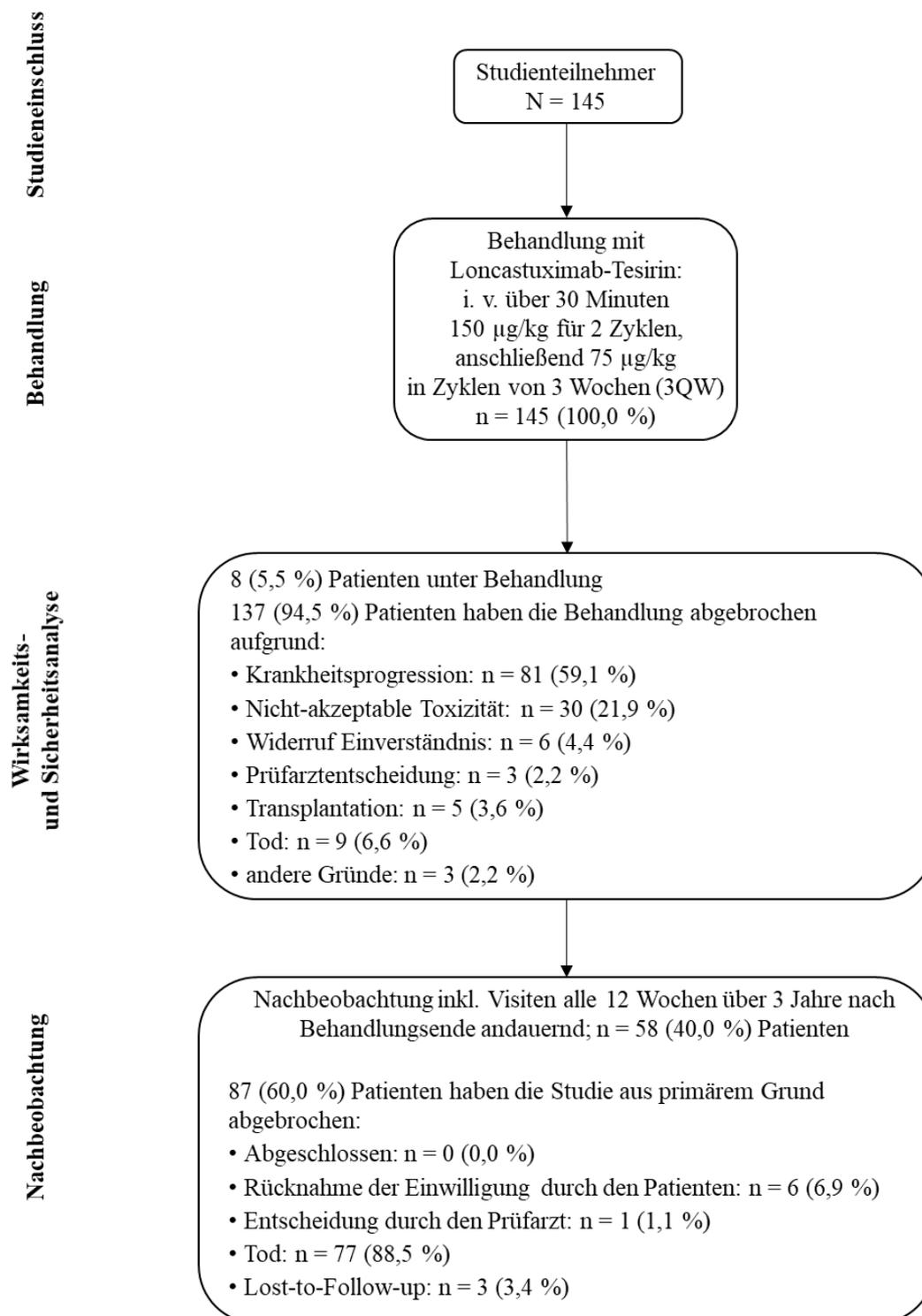


Abbildung 106: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie LOTIS-2 (1. Datenschnitt vom 06.04.2020)

Quelle: (16)

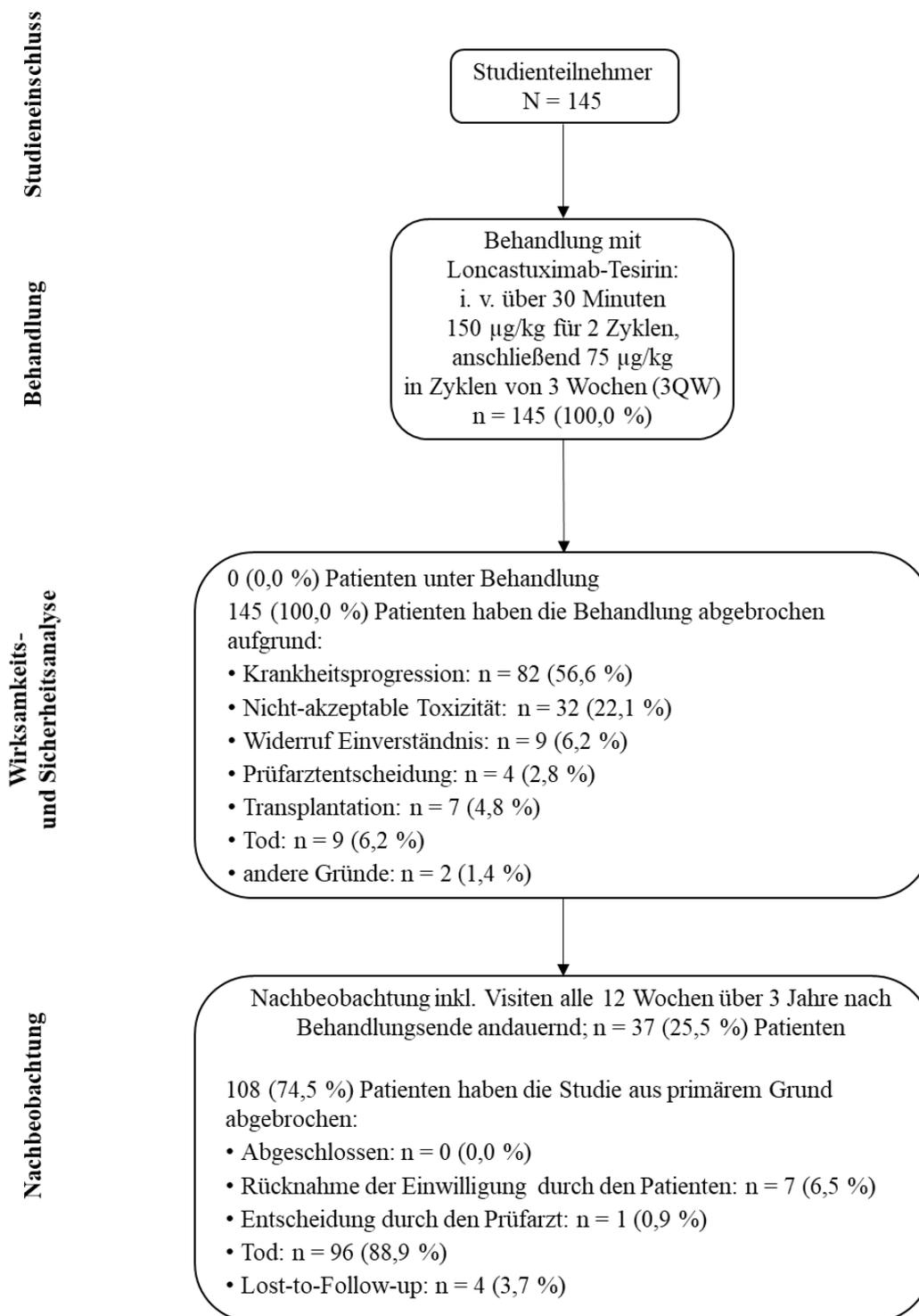


Abbildung 107: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie LOTIS-2 (3. Datenschnitt vom 01.03.2021)

Quelle: (41)

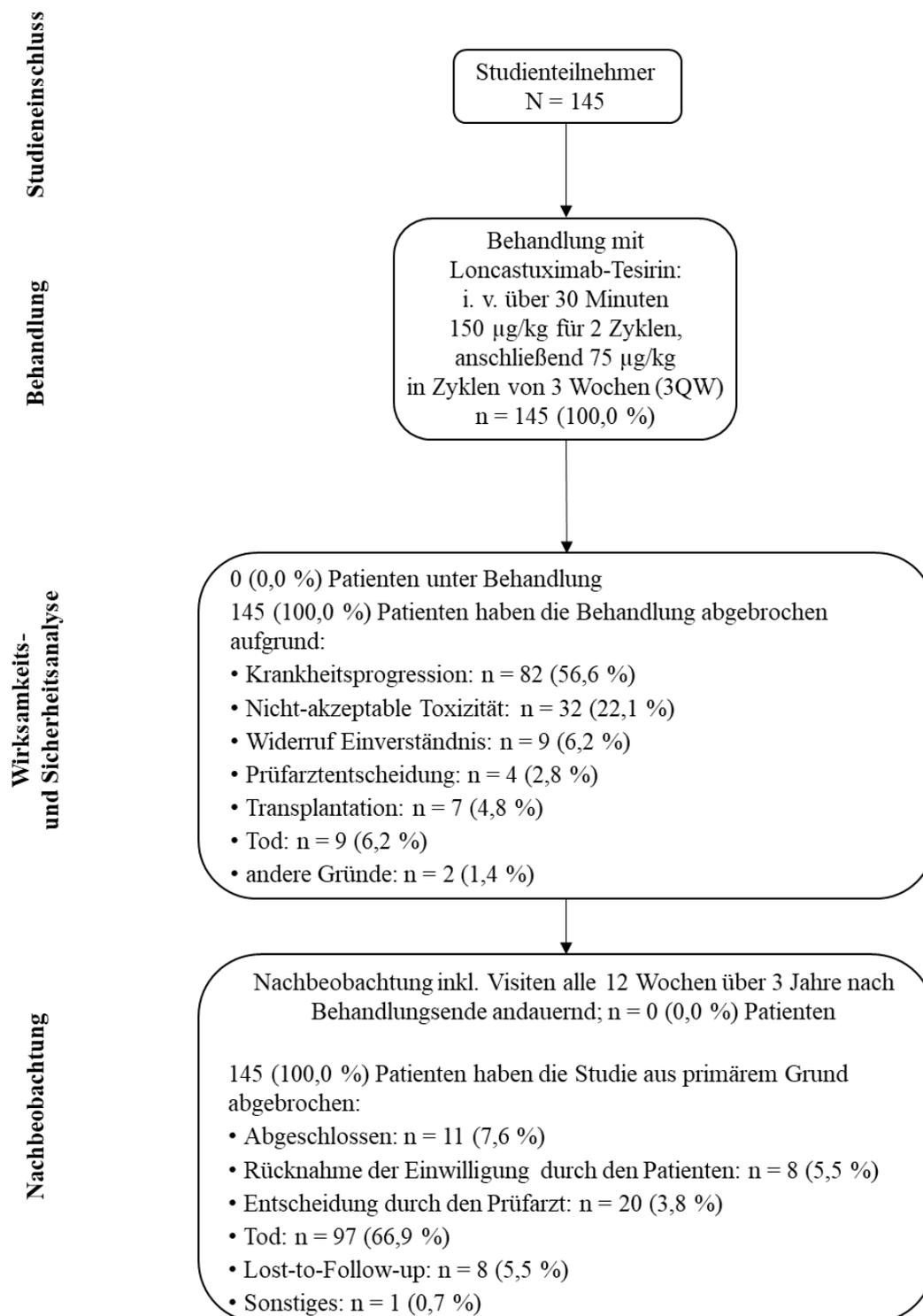


Abbildung 108: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie LOTIS-2 (5. Datenschnitt vom 15.09.2022)

Quelle: (65)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOTIS-2

**Studie: LOTIS-2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY REPORT: ADCT-402-201. A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Stand: 07.08.2020. 2020 (16).	A
Studienprotokoll: ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY PROTOCOL: A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Stand: 09.07.2019. 2019 (48).	B
Statistischer Analyseplan: ADC Therapeutics. Statistical Analysis Plan: A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Stand: 02.03.2020. 2020 (49).	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen. (A/B/C)

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

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

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen. (A/B/C)

---

2.

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

ja     unklar     nein

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

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

ja     unklar     nein

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

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen. (A/B/C)

---

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

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Patienten oder behandelnden Personen. (A/B/C)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der behandelnden oder weiterbehandelnden Personen. (A/B/C)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A/B/C)

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der All-treated-Population, welche definiert was als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhalten haben. Da alle eingeschlossenen Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht die All-treated-Population der Intention-to-treat (ITT)-Population.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

ja     nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

**Endpunkt: Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der All-treated-Population, welche definiert was als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhalten haben. Da alle eingeschlossenen Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht die All-treated-Population der Intention-to-treat (ITT)-Population.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

ja     nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der All-treated-Population, welche definiert was als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhalten haben. Da alle eingeschlossenen Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht die All-treated-Population der Intention-to-treat (ITT)-Population.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

ja  nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

**Endpunkt: Rezidivfreies Überleben (PFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der All-treated-Population, welche definiert was als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhalten haben. Da alle eingeschlossenen Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht die All-treated-Population der Intention-to-treat (ITT)-Population.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der PRO-Analyse-Population, alle Patienten in der Gesamtpopulation umfasst, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen.

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

**Endpunkt: FACT-Lym****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der PRO-Analyse-Population, alle Patienten in der Gesamtpopulation umfasst, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen.

---

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

ja       nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

#### Endpunkt: Sicherheit

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der All-treated-Population, welche definiert was als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Loncastuximab tesirin erhalten haben. Da alle eingeschlossenen Patienten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, entspricht die All-treated-Population der Intention-to-treat (ITT)-Population.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

ja       nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

#### Endpunkt: FACT-G GP5

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. (A/B/C)

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf der PRO-Analyse-Population, alle Patienten in der Gesamtpopulation umfasst, die einen Wert zu Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) und mindestens einen Wert nach Studienbeginn (in mindestens einem Instrument) aufweisen.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A/B/C)

---

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

ja       nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren wurden angewendet. (A/B/C)

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie LOTIS-2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft werden. (A/B/C)

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

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

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---