Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glofitamab (Columvi®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 8
Abkürzungsverzeichnis 9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 18
4.2.1 Fragestellung 18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 20
4.2.3 Informationsbeschaffung 20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 22
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 25
4.2.5.3 Meta-Analysen 33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 46
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 51
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 53

4.3.2 Weitere Unterlagen 53
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 53
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 53
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 53
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 54
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 54
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 56
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 56
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 56
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 56
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 57
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 58
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 58
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 59
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 59
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 59
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 59
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 60
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 61
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 62
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 64
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 64
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 72
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 73
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen 74
4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 77
4.3.2.3.3.3 Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen 80
4.3.2.3.3.4 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen 85
4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen 88
4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS – Weitere Untersuchungen 91
4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen 94
4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 104
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 104
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 105
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 105
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 105

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 110
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 111
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 111
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 111
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 111
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 111
4.6 Referenzliste 113
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 117
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 119
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 120
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 121
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 122
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 145
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen 163

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 49
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-14: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 52
Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 52
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 54
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 54
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 54
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 55
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 55
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 57

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen - nicht randomisierten vergleichenden Studien....58
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 58
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....58
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....60
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....62
Tabelle 4-28: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....65
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....67
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation (Effektivitätspopulation, Datenschnitt: 15. Juni 2022) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-33: Datenschnitte in NP30179 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....71
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....73
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....74
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..78

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....80

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Endpunkte des Tumoransprechens (Bewertung durch IRC, Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRC) (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....83

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..84

Tabelle 4-47: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....86

Tabelle 4-49: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik; 10-Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....88

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....89

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 10-Punkte Abnahme im Vergleich zur Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-55: Operationalisierung von FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 9-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population,) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte der Generellen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....98

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Endpunkte der Spezifischen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....101

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....104

Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 (Datenschnitt 15.06.2022).....107

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....111

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für NP30179 122

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für NP30179 146

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Abbildung 4-4: Abbildung 4 4: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRC) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 4-5: Abbildung 4 5: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (DOR) (Bewertung durch IRC) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Abbildung 4-6: Patientenfluss NP30179 (Datenschnitt 15. Juni 2022) 144

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-cell)
ADA	Anti-Drug-Antikörper (Anti Drug Antibody)
AESI	A priori definiertes UE von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen-V	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BMI	Body mass index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimäre Antigen Rezeptor (Chimeric antigen receptor)
CCOD	Klinischer Stichtag (Clinical cut-off date)
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete response)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRS	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (Cytokine release syndrome)
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical trial protocol)
d	Tag
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DHL	Double-Hit-Lymphom
DI-CCNAE	Neurologisches unerwünschtes Ereignis, das die Wahrnehmung oder das Bewusstsein beim Fahren beeinträchtigt (Driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event)

Abkürzung	Bedeutung
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose limiting toxicitiy)
DOCR	Dauer des Vollständigen Ansprechens (Duration of complete response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischen Prüfbogen (Electronic case report form)
EDC	Elektronischen Datenerfassungssystem
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrpkardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FDA	U.S. Food and Drug Agency
FDG-PEG	Positronen-Emissions-Topografie mit Fluorodeoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Center B-cell
GemOx	Gemcitabine+Oxaliplatin
GpT	Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro pre-treatment)
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCV	Hepatitis C-Virus
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High grade B-cell lymphoma)

Abkürzung	**Bedeutung**
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytischen Lymphohistiozytose
HLT	Highest Level Term
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IEC	Unabhängiges Ethik Komitee (Independent Ethics Committee)
Ig	Immunglobulin
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
IMC	Internes Monitoringkomitee
INV	Prüfarzt (Investigator)
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutionelles Prüfungsgremium (Institutional Review Board)
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m^2	Quadratmeter
mm^2	Quadratmillimeter
MCL	Mantelzell Lymphom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm^3	Kubikmillimeter

Abkürzung	Bedeutung
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal residual disease)
MTD	Maximal tolerierte Dosis (Maximum tolerated dose)
MZL	Marginalzonen Lymphom
N	Anzahl der Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NALT	Nächste Anti-Lymphom-Behandlung (Next anti-lymphoma treatment)
NCI	National Cancer Institute
n.e.	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht weiter spezifiziert (Not otherwise specified)
OBD	Optimale biologische Dosis (Optimal biologic dose)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Krankheitsprogression (Progressive disease)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PK	Pharmakokinetik
PMBCL	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
PR	Partielle Remission (Partial response)
PRO	Patient:innenberichteter Outcome (Patient reported outcome)
PT	Preferred term
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
Q2W	Alle 2 Wochen
Q3W	Alle 3 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose)
R/R	Rezidivert oder refraktär
RQ	Rücklaufquote
RWE	Real-World Evidence

Abkürzung	Bedeutung
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical analysis plan)
s.c.	Subkutan
SCT	Stammzelltransplantation
SD	Standardabweichung
SD	Stabiles Krankheitsbild (Stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System organ class
STIAMP	Suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCB	T-Zell-Antikörper (T-cell antibody)
TFCR	Zeit bis zum ersten Vollständigen Ansprechen (Time to first complete response)
TFOR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to first objective response)
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
trFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
TTE	Time to event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual analogue scale)
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µL	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 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.

Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymhom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien (1).

Glofitamab (Columvi®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit, erhoben in der Studie NP30179.

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie NP30179 diskutiert. Die Phase I/II-Studie ist eine Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie und untersucht in der nutzenbewertungsrelevanten Kohorte, die mit der empfohlenen Phase II-Dosis (RP2D, Recommended phase-2-dose) behandelt wurde, den Wirkstoff Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie bei Patient:innen mit R/R DLBCL.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Aufgrund der Einstufung von Glofitamab (Columvi®) als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckemäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dargestellt werden. Aus diesem Grund wurde keine systematische Recherche durchgeführt und die Darstellungen in diesem Dossier beschränken sich auf Daten der Zulassung begründenden Studie.

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

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit den Endpunkten Gesamtüberleben (OS, Overall survival), Tumoransprechen, Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival), Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ-C30], der lymphomspezifischen Skala des Functional Assessment of Cancer

Therapy-Lymphoma [FACT-LymS]), sowie die Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die pivotale Phase I/II-Studie NP30179 herangezogen, in der Patient:innen mit R/R DLBCL mit einer Glofitamab (Columvi®)-Monotherapie in der zulassungskonformen Dosis behandelt wurden.

NP30179 ist eine multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Glofitamab (Columvi®) bei erwachsenen Patient:innen mit R/R DLBCL oder follikulärem Lymphom (FL), deren Pathogenese in Zusammenhang mit einer Unterscheidungsgruppen Antigen 20 (CD20, Cluster of differentiation)-Überexpression steht. Die Studie besteht aus einer Dosis-Eskalations-Phase und einer Dosis-Expansions-Phase. Die Beschreibungen in diesem Dossier beschränken sich auf Daten von Patien:innen mit DLBCL, die in der Dosis-Expansions-Phase mit der zulassungskonformen RP2D behandelt wurden. Im Folgenden wird dieses pivotale Kollektiv als NP30179-RP2D-Kohorte bezeichnet.

In der nutzenbewertungsrelevanten NP30179-RP2D-Kohorte wurden insgesamt 115 Patient:innen mit einem R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, mit einer Glofitamab (Columvi®)-Monotherapie behandelt. Die Patient:innen der NP30179-RP2D-Kohorte entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Alter und Geschlecht als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) dem deutschen Versorgungskontext. Im Median haben die Patient:innen bereits drei Vortherapien erhalten, dabei hatten ein Drittel der Patient:innen bereits zuvor eine CAR-T-Zelltherapie (Chimäre Antigen Rezeptor, chimeric antigen receptor) erhalten. Zudem war ein sehr hoher Anteil, 83,5 %, refraktär auf die direkt vorhergehende Therapie und weist damit eine schlechte Prognose auf.

Glofitamab (Columvi®) steht als erster, volllängen humanisierter bispezifischer Antikörper im DLBCL zur Verfügung und ist eine hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption, die das verfügbare Therapiespektrum für Patient:innen im Anwendungsgebiet grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Durch die Zulassung von Glofitamab (Columvi®) steht Patient:innen mit R/R DLBCL erstmals der neue Wirkmechanismus der simultanen Bindung an CD20 und CD3 zur Verfügung. Das 2:1 Format der Antikörperbindungsstellen führt zudem zu einer hohen Tumoravidität. Durch Glofitamab (Columvi®) werden endogene T-Zellen rekrutiert und aktiviert, um dann maligne B-Zellen zu eliminieren (3).

Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patient:innen sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) an. Bei fast 40 % der Patient:innen wurde ein kompletter Rückgang der Erkrankung beobachtet. Die Zeit bis zum Vollständigen Ansprechen lag im Median bei 1,4 Monaten und zeigt ein schnelles Ansprechen für Patient:innen. Das Erzielen einer kompletten Remission ist ein entscheidender Schritt für langanhaltende Remissionen. Dieser Anteil ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patient:innen beachtenswert. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei der Hälfte der Patient:innen für 3,8 Monate verzögert.

Unter einer Therapie mit Glofitamab (Columvi®) bleibt die Gesundheitsbezogene Lebensqualität für diese stark vortherapierten Patien:innen auf einem unter Berücksichtigung der Grunderkrankung konstant akzeptabelem Niveau und wird nicht durch neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) weiter beeinträchtigt. Die chemotherapiefreie, zeitlich begrenzte Monotherapie zeigt ein klinisch sehr gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. CRS wurden als bekannte Klasseneffekte von T-Zell-vermittelten Therapien in überwiegend milden und moderaten Verläufen beobachtet und waren bis auf einen Fall alle reversibel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit Glofitamab (Columvi®) erreicht ein Großteil der schwer vorbehandelten R/R DLBCL Patient:innen ein sehr gutes, hohes und schnelles Ansprechen sowie langanhaltende Remissionen. Glofitamab (Columvi®) hat damit das Potential, bei mehrfach refraktären Patient:innen, wie auch Patient:innen, welche auf eine CAR-T-Zelltherapie refraktär waren, gute Therapieergebnisse zu erzielen und hat daher für die Patient:innen einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem bringt Glofitamab (Columvi®) als wirksame, chemotherapiefreie Monotherapie die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da die bekannten belastenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie hier nicht auftreten.

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Glofitamab (Columvi®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2), dessen Umsatz in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 30 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht übersteigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Gemäß Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 §12 des 5. Kapitels der VerfO (4) ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben? Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie NP30179 diskutiert und wie folgt konkretisiert:

Patientenpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie. Glofitamab (Columvi®) ist der erste und bisher einzige therapeutische, volllängen, bispezifische anti-CD20/ CD3 Antikörper im 2:1 Format.

Die Patient:innen erhalten 7 Tage vor der ersten Dosis Glofitamab (Columvi®) eine einmalige Gabe von Obinutuzumab (Gazyvaro®), welche zur Risikominimierung des Auftretens von CRS Ereignissen gegeben wird. Danach werden im 1. Behandlungszyklus 2,5 mg Glofitamab (Columvi®) an Tag 8 und 10 mg an Tag 15 gegeben. In den 21-tägigen Folgezyklen werden jeweils 30 mg an Tag 1 verabreicht. Das Arzneimittel wird hierbei intravenös (i.v.) über einen Zeitraum von maximal 12 Zyklen gegeben oder bis eine Krankheitsprogression (PD; Progressive disease) oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- Tumoransprechen
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS

Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Aufgrund der Einstufung von Glofitamab (Columvi®) als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT dargestellt werden. Aus diesem Grund wurde keine systematische Recherche durchgeführt und die Darstellungen in diesem Dossier beschränken sich auf Daten der Zulassung begründenden Studie.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Nicht zutreffend.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements (siehe Anhang 4-E). Als Informationsgrundlage wurden das Studienprotokoll und die Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

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

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

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in NP30179 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika
    - Alter bei Screening
    - Geschlecht
    - Ethnie
    - Ethnische Zugehörigkeit
    - Body mass index (BMI) zur Baseline
2. Krankheitsspezifische Charakteristika
    - ECOG-PS zur Baseline
    - Tumorstadium bei Screening (Ann-Arbor)
    - Bulky Disease (> 6 cm)
    - Summe Tumordurchmesser (Summe der Produkte der orthogonalen Durchmesser) nach Prüfärzt:in bei initialer Behandlung bei Baseline
    - Internationaler Prognostischer Index (IPI)

- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Refraktär oder rezidiviert zur vorhergehenden Therapie
- Refraktär oder rezidiviert zu einer vorangegangenen CAR-T-Zelltherapie
- Zeit seit letzter Therapie
- Tumorhistologie

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der VerfO des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (4).

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

- Mortalität
    - OS
- Morbidität
    - PFS
    - Tumoransprechen
    - Patient:innenberichtete Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS
- Verträglichkeit
    - Generelle Verträglichkeit
    - Spezifische Verträglichkeit

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod jedweder Ursache und misst damit, wie lange Patient:innen ab dem Beginn der Behandlung überleben. Gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gilt als patientenrelevant, wie sich Patient:innen fühlen, ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen können und ob sie überleben (5). Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter, patientenrelevanter Endpunkt. Da das fortgeschrittene DLBCL als nicht heilbare Erkrankung gilt, ist die Patientenrelevanz des Endpunktes OS grundlegend gegeben.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab (Columvi®) in der Kategorie Morbidität werden die Ergebnisse der Endpunkte PFS, Tumoransprechen und Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

Das Auftreten eines Rezidivs im DLBCL bedeutet für Patient:innen den Beginn einer weiteren Therapielinie, welche physische und psychische belastende Begleiterscheinungen mit sich bringt. Das Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustandes durch Aufhalten bzw. Hinauszögern des Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel. In der Versorgungsrealität wurde eine kontinuierliche Abnahme des PFS von Therapielinie zu Therapielinie beobachtet (6). Daher ist das PFS unmittelbar patientenrelevant. Ein therapeutisches Ziel für die i. d. R. stark vorbehandelten Patient:innen mit R/R DLBCL ist außerdem die Verlängerung der therapiefreien Zeit. Eine Verlängerung des PFS bedeutet neben dem Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik auch ein Hinauszögern des Bedarfs von Folgetherapien mit möglichen Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Daraus resultiert auch eine potentielle Verlängerung der therapiefreien Zeit. Aus diesem Grund bewertet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (7). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (8).

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird im vorliegenden Dossier als bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) mit den Endpunkten Objektive Ansprechrate (ORR, Objective response rate) und Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response) gemessen.

Objektive Ansprechrate

Unter der ORR versteht man den Anteil der Patient:innen mit einer bestimmten Reduktion der Tumorgröße (9). Nach der Definition der U.S. Food and Drug Administration (FDA) ist die ORR die Summe aus partiellem Tumoransprechen (PR,

Partial response) und CR (10). Demnach ist die ORR ein direktes Maß für den therapeutischen Effekt eines Wirkstoffes in Form der Antitumoraktivität und damit unmittelbar patientenrelevant (10). Eine unzureichende Kontrolle der Erkrankung kann sich in Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß äußern, was für die betroffenen Patient:innen häufig eine hohe Belastung darstellt und sie in ihrer Lebensqualität einschränkt (11). Eine Stabilisierung bzw. Verringerung der durch die Krebserkrankung bedingten Symptome hingegen wird von Patient:innen als positiv empfunden (12).

Dauer des Ansprechens

Je länger die Wirksamkeit der Therapie auf die Erkrankung anhält und je länger die damit einhergehende therapiefreie Zeit ist, umso länger lässt sich auch eine Beeinträchtigung durch die erkrankungsbedingten Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern (13). Hierbei stehen neben den körperlichen Auswirkungen auch die positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität im Fokus, wobei auch die psychische Gesundheit von großer Bedeutung ist. Da ein Rezidiv bei Patient:innen mit aggressiven NHL (Non-Hodgkin-Lymphom) mit einer Verschlechterung der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Progression einhergeht, sollte folglich eine möglichst lange Remission angestrebt werden (14). Zudem ist ein lang andauerndes Ansprechen ähnlich wie das PFS verbunden mit einer Verlängerung der therapiefreien Zeit. Auch die FDA hat die DOR in einarmigen Studien als grundlegende Evidenz zur beschleunigten Zulassung bereits anerkannt, wenn Tumorregressionen auf das angeführte Medikament zurück geführt werden konnten (10).

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Therapieeffekt (15). Die Beurteilung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA VerfO als patientenrelevant (4, 5). Der zur Bewertung der Symptomatik verwendete EORTC QLQ-C30 ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert worden (16–19). Die Domänen des Messinstruments mit Bezug auf die Symptomatik umfassen Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Obstipation. Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (19, 20).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung von Patient:innen kann mittels Fragebögen gemessen werden. Hierbei unterscheidet sich die Belastbarkeit der Betroffenen während der Krankheit und der durchgeführten Interventionen. Die Daten sollten mit einem validierten Instrument erhoben

werden. Die gewonnenen Daten liefern Erkenntnisse über den Einfluss der Therapie und der Erkrankung auf die Lebenssituation der Patient:innen (21). Mittels der erhobenen Daten können die Bedürfnisse der Patient:innen angemessen und umfassend berücksichtigt werden. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit von unmittelbarer Relevanz (12).

EORTC QLQ-C30

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein krebsspezifisches Instrument zur Erhebung tumorspezifischer Symptome sowie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen. Die Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich auf die Domänen körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktion (18). Der Fragebogen ist validiert und findet bereits in anderen onkologischen Nutzenbewertungen Verwendung (17–19, 22). Veränderungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (20, 23).

FACT-LymS

Zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von an NHL erkrankten Patient:innen eignet sich der FACT-Lym (24, 25). Dieser Fragebogen umfasst vier Dimensionen des Wohlbefindens, das körperliche, soziale/ familiäre, emotionale und funktionale Wohlbefinden sowie die hier verwendete Subskala FACT-LymS, die zusätzlich Lymphom-spezifische Aspekte misst (18). Dabei werden unter anderem B-Symptome, Schlafstörungen, Schmerz, Sorgen und Unsicherheiten in Bezug auf die Zukunft erfragt (25). Die Reliabilität und Validität des Befragungswerkzeugs wurde in Krebsstudien bereits ausführlich dargelegt (18, 25, 26). Eine Veränderung in der FACT-LymS um mindestens 3 Punkte gilt als klinisch relevant (24, 27), für die Auswertungen in diesem Dossier werden allerdings die Responderanalysen mit der vom IQWiG geforderten 15 %-Schwelle berechnet (entspricht einer Änderung des FACT-LymS von 9 Punkten).

Verträglichkeit

UE sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die Patient:innen belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind für die Nutzenbewertung in erster Linie Aspekte zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die von Patienten:innen nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit beispielsweise nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 24.0) kodiert (28). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.0

(29), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollen Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.

Generelle Verträglichkeit

Die Generelle Verträglichkeit wird mit folgenden Endpunkten dargestellt:

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

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

Spezifische Verträglichkeit

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

Folgende AESI wurden definiert und werden hier dargestellt:

- Zytokin-Freisetzungs-Syndrom
- Neurologische Ereignisse
- Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
- Tumor-Lyse-Syndrom
- Febrile Neutropenie
- Erhöhte Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin)
- Disseminierte intravaskuläre Gerinnung

- Tumor Flare-Reaktion
- Pneumonitis oder Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)
- Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird unter anderem im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (4, 5).

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

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

Effektivitätspopulation: Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst alle Patient:innen mit DLBCL aus der Kohorte mit der RP2D, für die eine Erhebung zum Tumoransprechen vorliegt, ein Studien- oder Behandlungsabbruch vor der ersten Erhebung zum Tumoransprechen dokumentiert ist oder die zum Zeitpunkt des CCOD mindestens 56 Tage seit der Einmalgabe von Obinutuzumab in der Studie waren.

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

Statistische Analysen/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse aus NP30179 werden generell durch geeignete Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Time to Event-Analysen

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

Analyse binärer Endpunkte

Die binären Endpunkte einschließlich klinisch bedeutsamer Verschlechterungen des EORTC QLQ-C30 und der FACT-LymS sowie Verträglichkeitsendpunkte werden als Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ereignis und dazugehörigem 95 %-KI nach Wilson dargestellt.

Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden für den EORTC QLQ-C30 auf Basis von 10 % und für die FACT-LymS auf Basis von 15 % der Skalenspannweite berechnet.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GO41944	ja	ja	laufend	voraussichtliches Studienende: 15. April 2025	Arm A: Glofitamab + Gemcitabine + Oxaliplatin (GemOx) Arm B: Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatin (GemOx)

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

Die Informationen bilden den Stand vom 01. Juni 2023 ab.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GO41944	Für diese Studie liegen aktuell noch keine Daten vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

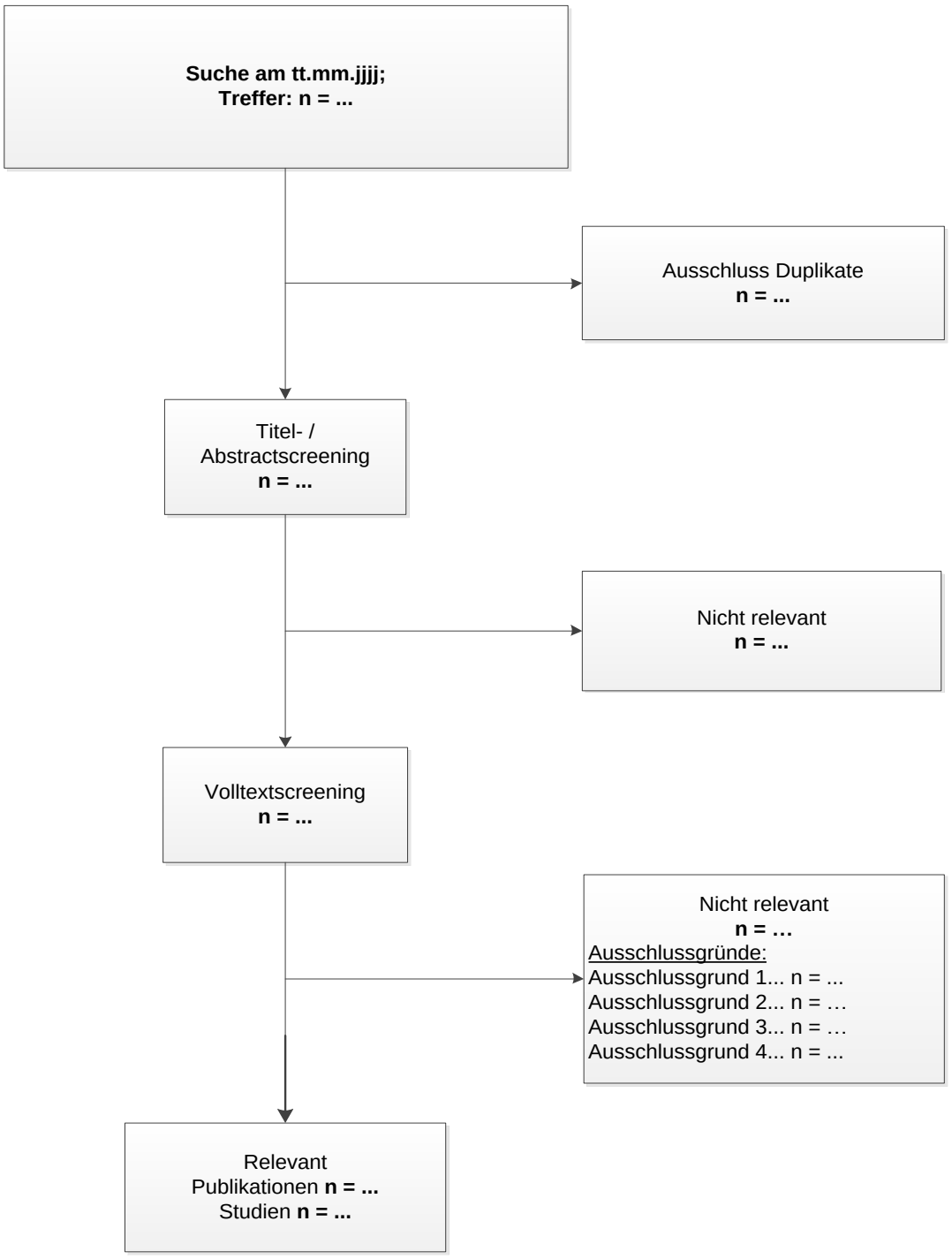

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend				

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Tabelle 4-14: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

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

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NP30179	ja	ja	laufend	CCOD: 14.09.2021, 15.06.2022	Glofitamab
YO42610	nein	ja	laufend	CCOD: 18.11.2021, 30.05.2022	Glofitamab
Abkürzungen: CCOD: Clinical cut-off date					

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

Die Informationen bilden den Stand vom 24. Juli 2023 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
YO42610	Keine Zulassungsstudie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				

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

Es wurde keine systematische Registerrecherche durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-29: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
NP30179	ja	ja	nein	ja (30)	ja (31)	ja (32)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der Patient:innen)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NP30179	Multizentrische, open-label Phase I/II Dosis-Eskalations-Studie	Erwachsene Patient:innen mit R/R B-Zell NHL	• Vorbehandlung mit einer Einmaldosis Obinutuzumab an Tag 1 des 1. Behandlungszyklus • 12-Zyklen mit Glofitamab als Monotherapie in wiederholten 21-tägigen Behandlungszyklen Dosierung im ersten Zyklus: d8: 2,5 mg; d15: 10 mg; Alle darauffolgenden Zyklen: d1: 30 mg	Studienstart: 14. Februar 2017 Datenschnitte: • 14.9.2021 (EMA 1) • 15.6.2022 (EMA 2) • 10.10 2022 (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate) Studienende (geplant): 28. August 2025	41 Zentren in 13 Ländern: Spanien (8), Frankreich (7), USA (6), Australien (3), Belgien (3), Italien (3), Polen (3), Dänemark (2), Taiwan (2), Kanada (1), Tschechische Republik (1), Finnland (1), Neuseeland (1)	<u>Primärer Endpunkt</u>**:** •CR nach IRC <u>Sekundäre Endpunkte</u> •CR nach Prüfärzt:in •Objektives Ansprechen (PR oder CR) nach IRC und Prüfärzt:in •DOR nach IRC •DOCR nach IRC und Prüfärzt:in •PFS nach IRC und Prüfärzt:in •OS •TFCR nach IRC und Prüfärzt:in •TFOR nach IRC und Prüfärzt:in •Änderungen der patient:innenberichtete Outcomes beurteilt mittels EORTC

	QLQ-C30, FACT-LymS •Verträglichkeit

Detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika in Anhang 4-E

Abkürztungen: CR: Vollständiges Ansprechen; d: Tag; DOCR: Dauer des Vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EMA: European Medicines Agency; EMA 1 bzw. EMA 2: Erster bzw. zweiter EMA-Datenschnitt; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; FDA: Food and drug administration; IRC: Independent review committee; mg: Milligramm; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RCT: randomisiert kontrollierte Studien (Randomized controlled trials); R/R: rezidiviert/refraktär; TFCR: Zeit bis zum ersten Vollständigen Ansprechen; TFOR: Zeit bis zum ersten Ansprechen

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

Studie	Glofitamab i.v.	Vorbehandlung/Begleitbehandlung
NP30179	Zyklus 1: Tag 1: Vorbehandlung mit Obinutuzumab 1 000 mg Tag 8: 2,5 mg Glofitamab Tag 15: 10 mg Glofitamab Folgezyklen: Tag 1: 30 mg Glofitamab (maximal 12 Zyklen) Ein Behandlungszyklus entspricht 21 Tagen.	Prämedikation zur Antikörpertherapie: *Antipyretikum:* 500–1 000 mg Paracetamol etwa 30 Minuten vor der Glofitamab- bzw. Obinutuzumab-Infusion *Antihistaminikum:* Diphenhydramin 50–100 mg oder äquivalentes Antihistaminikum etwa 30 Minuten vor der Glofitamab- bzw. Obinutuzumab-Infusion *Corticosteroide:* Dexamethason 20 mg i.v. oder Methylprednisolon 80 mg i.v. oder Prednison/Prednisolon 100 mg sollte eine Stunde vor der Glofitamab-Infusion komplett verabreicht worden sein Die oben genannte Prämedikation ist bei den Zyklen 1–3 zu verabreichen. Ab Zyklus 4 soll vor jeder Glofitamab-Infusion weiterhin ein Antipyretikum und ein Antihistaminikum gegeben werden. Eine Prämedikation mit Corticosteroiden soll bei Patient:innen mit CRS bei vorangegangenen Glofitamab-Infusionen weiterhin fortgeführt werden.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom; i.v.: intravenös; mg: Milligramm

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation (Effektivitätspopulation, Datenschnitt: 15. Juni 2022) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

N	
Alter bei Screening in Jahren	
n	115
Mittelwert (SD)	62,0 (14,7)
Median	66
Min-Max	21–90
Altersgruppe (Jahre) bei Screening [n (%)]	
< 65	55 (47,8 %)
> 65	60 (52,2 %)
Geschlecht [n (%)]	
Männlich	78 (67,8 %)
Weiblich	37 (32,2 %)
Ethnie [n (%)]	

Hispanisch oder Lateinamerikanisch	6 (5,2 %)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	87 (75,7 %)
Keine Angabe	18 (15,7 %)
Unbekannt	4 (3,5 %)
Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]	
Kaukasisch	85 (73,9 %)
Dunkelhäutig/Afroamerikanisch	1 (0,9 %)
Asiatisch	6 (5,2 %)
Unbekannt	23 (20,0 %)
ECOG-PS zur Baseline [n (%)]	
0	55 (47,8 %)
1	59 (51,3 %)
Unbekannt	1 (0,9 %)
BMI in kg/m^2 zur Baseline	
n	113
Mittelwert (SD)	25,56 (4,78)
Median	24,76
Min-Max	17,6–45,1
Tumorstadium bei Screening (Ann-Arbor) [n (%)]	
Stadium I	10 (8,7 %)
Stadium II	16 (13,9 %)
Stadium III	21 (18,3 %)
Stadium IV	65 (56,5 %)
Unbekannt	3 (2,6 %)
Bulky Disease (> 6 cm) [n (%)]	
Ja	47 (40,9 %)
Nein	67 (58,3 %)
Summe Tumordurchmesser bei initialer Behandlung in mm^2	
n	113
Mittelwert (SD)	5 776,71 (6 864,29)
Median	3 575
Min-Max	48,7–40 152,0
Tumorhistologie	

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	81 (70,4 %)
Hochmalignes B-Zell-Lymphom	8 (7,0 %)
Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	6 (5,2 %)
Transformiertes follikuläres Lymphom	20 (17,4 %)
IPI Risikofaktor [n (%)]	
gering (0, 1)	22 (19,1 %)
mittel (2)	33 (28,7 %)
hoch (3, 4)	60 (52,2 %)
Anzahl vorheriger Therapielinien [n (%)]	
2	44 (38,3 %)
3	37 (32,2 %)
> 3	34 (29,5 %)
Refraktär oder rezidiviert zur vorhergehenden Therapie [n (%)]	
Refraktär	96 (83,5 %)
Rezidiviert	19 (16,5 %)
Refraktär oder rezidiviert zu einer vorangegangenen CAR-T-Zellen Therapie [n (%)]	
Refraktär	35 (30,4 %)
Rezidiviert	4 (3,5 %)
Unbekannt	76 (66,1 %)
Zeit seit letzter Therapie in Monaten	
n	112
Mittelwert (SD)	7,38 (17,29)
Median	2,6
Min-Max	0,3–147,3

Abkürzungen: BMI: Body mass index; cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; mm^2: Quadratmillimeter; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung

Quelle: Anhang 4-G

NP30179 ist eine multizentrische, open-label Phase I/II Dosis-Eskalations-Studie zur Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Glofitamab (Columvi®, RO7082859). Glofitamab (Columvi®) wird als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab (Gazyvaro®) nach jeweiliger Vorbehandlung mit einer Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab bei Patient:innen mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom verabreicht.

Die Studie ist dreiteilig und besteht aus einer Dosis-Eskalations-Phase, in der Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie verabreicht wird (Teil I), einer Dosis-Eskalations-Phase, in der Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab

(Gazyvaro®) verabreicht wird (Teil II) und einer Dosis-Expansions-Phase, in der Glofitamab (Columvi®) ebenfalls als Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab verabreicht wird (Teil III).

Die Beschreibungen im vorliegenden Dossier beschränken sich auf Daten von Patient:innen mit R/R DLBCL, die mit der dem Label entsprechenden Dosierung behandelt wurden. Somit werden Patient:innen aus der Kohorte D2 [Sub.2] dargestellt, die in der Dosis-Eskalations-Phase mit Obinutuzumab als Einzeldosis und der RP2D von Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie behandelt wurden sowie Patient:innen der D3 Kohorte aus der Expansions-Phase, die im Rahmen der Studie ausschließlich mit einer Einzeldosis Obinutuzumab zur Risikoreduktion des Auftretens von Zytokin-Freisetzungs-Syndrom vorbehandelt wurden (dementsprechend wurde ein in der Studie fälschlicherweise in die Kohorte D3 eingeschlossener Patient mit der Diagnose follikuläres Lymphom nicht in die Analysen für dieses Dossier mit aufgenommen). Ergänzend wird in Anhang 4-G ein gepooltes Kollektiv aus den o.g. Kohorten D2 [Sub.2] und D3 sowie der D5 Kohorte dargestellt, welche Patient:innen beinhaltet, die zusätzlich zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) verpflichtend mit Dexamethason vorbehandelt wurden. Die Daten der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2], D3 und D5 wurden ebenfalls im Zulassungsverfahren als unterstützende Unterlagen bei der EMA eingereicht.

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

Studienpopulation

Patient:innen wurden in 13 Ländern weltweit rekrutiert: Spanien, Frankreich, USA, Australien, Belgien, Italien, Polen, Dänemark, Taiwan, Kanada, Tschechische Republik, Finnland und Neuseeland.

Intervention

Die Patient:innen erhielten nach einer Vorbehandlung mit 1 000 mg Obinutuzumab (Gazyvaro®) an Tag 8 des 1. Behandlungszykus Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie in 21-tägigen Zyklen als dosissteigerndes Regime. Während des ersten Zyklus betrug die Dosierung an Tag 8 2,5 mg, an Tag 15 10 mg. An Tag 1 des zweiten Zyklus sowie allen weiteren Folgezyklen betrug die Dosis 30 mg.

Endpunkte

Das primäre Ziel war die Bestimmung der CR, beurteilt durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC, Independent review committee).

Sekundäre Ziele waren unter anderem:

- Wirksamkeit, u. a. ORR, DOR, DOCR, PFS und OS
- Ermittlung von Änderungen der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)
- Verträglichkeit

Datenschnitte

Tabelle 4-33 gibt eine Übersicht über alle Datenschnitte. Diese erfolgten in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden. Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert. Der Datenschnitt vom 15. Juni 2022 ist der zulassungsrelevante Datenschnitt. Aus diesem Grund werden in diesem Dossier die Ergebnisse dieses Datenschnitts dargestellt. Ergänzend werden für die Verträglichkeit die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates vom 10. Oktober 2022 im Anhang 4-G präsentiert.

Tabelle 4-33: Datenschnitte in NP30179 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung des Datenschnitts	**Datum CCOD**	**Darstellung im Dossier**
EMA 1	14.09.2021	-
EMA 2	15.06.2022	4.3.2.3.3
FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate	10.10.2022	Anhang 4-G
Abkürzungen: CCOD: Clinical cut-off date; EMA: European Medicines Agency; EMA 1 bzw. EMA 2: Erster bzw. zweiter EMA-Datenschnitt; FDA: Food and drug administration Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert.		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Studie NP30179 wurde weltweit in 13 Ländern durchgeführt, dabei handelt es sich hauptsächlich um westliche Industrienationen, deren medizinischer Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus waren 73,9 % der Patient:innen in NP30179 kaukasisch.

In NP30179 wurden etwas mehr Patienten männlichen Geschlechts (67,8 %) eingeschlossen, im Median waren die Patient:innen 66 Jahre alt. DLBCL tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen (33), das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre (34). Die

Wahrscheinlichkeit an einem Lymphom zu erkranken steigt mit dem Alter, bei Patient:innen über 60 Jahren machen follikuläre Lymphome und DLBCL über 80 % der diagnostizierten Lymphome aus (34).

Sowohl die allgemeinen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patient:innen aus NP30179 sind mit Daten aus der Versorgung vergleichbar. Entsprechend ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus NP30179 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	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, da es sich bei der Studie NP30179 um eine einarmige, offene, nicht randomisierte Studie handelt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
NP30179	• OS	• PFS • Tumoransprechen • EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	• EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) • FACT-LymS	• Generelle Verträglichkeit • Spezifische Verträglichkeit
Abkürzungen:EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben				

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
NP30179	Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Versterben jedweder Ursache. Wenn das Datum des Behandlungbeginns unbekannt war, wurde das Datum der Einverständniserklärung verwendet. Nach Ende der Studienbehandlung wird das Überleben der Patient:innen in Abständen von ca. drei Monaten regelmäßig durch Telefonanrufe, Patientenakten und/oder Klinikbesuche erhoben. Diese Nachbeobachtung endet mit dem Tod des:r Patienten:in, Lost to Follow up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Statistische Methoden: Das mediane OS wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Als ergänzende Analyse wurde das OS in dreimonatigen Abständen bis einschließlich Monat 24 unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode zusammen mit dem Standardfehler und den entsprechenden 95 %-KI nach der Greenwood Formel berechnet und im Anhang 4-G dargestellt. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten bzw. Patient:innen, die aus jedweder Ursache aus der Studie ausschieden, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert. Das letzte bekannte Datum ist dabei definiert als das Datum des letzten Kontakts. Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitt vom 15.06.2022.
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt OS als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

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

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes OS in Monaten [95 %-KI]
15. Juni 2022	115	65 (56,5)	10,2 [7,5; 15,7]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie, n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley Quelle: Anhang 4-G			

Das mediane Gesamtüberleben der Zulassung zugrunde liegenden Kohorte beträgt 10,2 Monate (95 %-KI: [7,5; 15,7]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2022 waren 56,5 % der Patient:innen verstorben. Die Überlebensrate lag nach 12 Monaten bei 48,7 % (95 %-KI: [39,2; 58,2]) und nach 24 Monaten bei 37,8 % (95 %-KI: [28,3; 47,3)] (siehe Anhang 4-G).

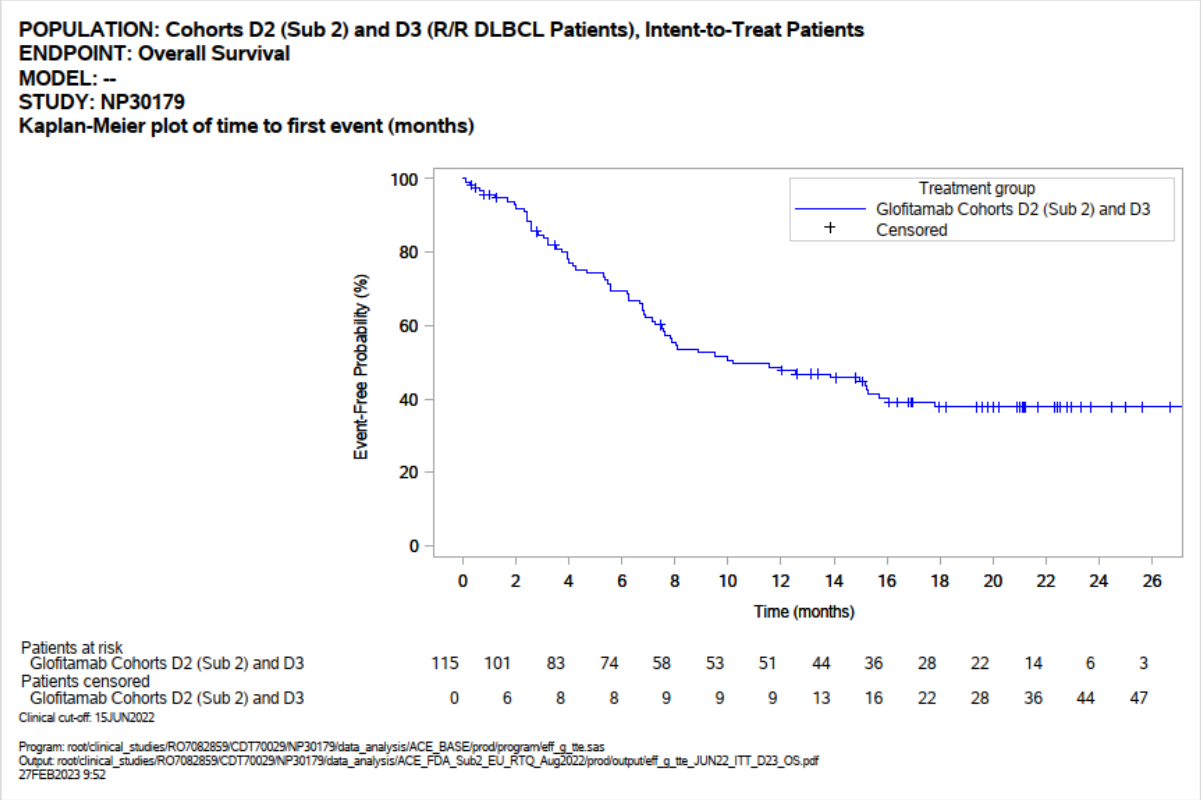

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
NP30179	Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (PD, Progressive disease) oder Versterben jedweder Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Wenn das Datum des Behandlungbeginns unbekannt war, wurde das Datum der Einverständniserklärung verwendet. PFS wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) gemäß der Lugano-Kriterien 2014 beurteilt. Der Tumorstatus wurde während der Studienbehandlung mit Glofitamab (Columvi®) in Woche 6, 15 und 21 erhoben. Nach Abschluss der Studienbehandlung wurde der Tumorstatus alle sechs Monate bis zur Progression oder Ende der Studie bestimmt. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des:r Patienten:in, Lost to Follow up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Statistische Methoden: Das PFS wird als mediane Zeit bis zum Progress unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Als ergänzende Analyse wurde das PFS in dreimonatigen Abständen bis einschließlich Monat 24 unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode zusammen mit dem Standardfehler und den entsprechenden 95 %-KI nach der Greenwood Formel berechnet und im Anhang 4-G dargestellt. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: Eine Zensierung von Patient:innen ohne PFS-Ereignis oder Tod erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens (entweder körperliche Untersuchung, CT oder PET-CT). Wenn Patient:innen die erste Dosis Studienmedikation erhalten hatten, aber keine nachfolgenden Beurteilungen durchgeführt wurden, wurde zum Datum der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Patient:innen, deren Ansprechen nach Lugano-Kriterien „nicht beurteilbar“ war, wurden ab der nächsten Beurteilung des Ansprechens (entweder körperliche Untersuchung, CT oder PET-CT), bei der PD beobachtet wurde, als PD eingestuft. Die Analyse des PFS basiert auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitt vom 15.06.2022.

Abkürzungen; CT: Computertomographie; IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; PET: Positronen-Emmisions-Tomografie; PD: Krankheitprogression; PFS: Progressionsfreies Überleben

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt PFS als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

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

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	medianes PFS (IRC) in Monaten [95 %-KI]
15. Juni 2022	115	74 (64,3)	3,8 [3,3; 7,6]

Abkürzungen: IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben

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

Quelle: Anhang 4-G

Für Patient:innen, die mit Glofitamab (Columvi®) behandelt wurden, betrug das mediane PFS, bewertet durch IRC, 3,8 Monate (95 %-KI: [3,3; 7,6]). Das PFS lag nach 12 Monaten bei 34,8 % (95 %-KI: [25,5; 44,1]) und nach 24 Monaten bei 23,8 % (95 %-KI: [13,7; 33,9]) (siehe Anhang 4-G).

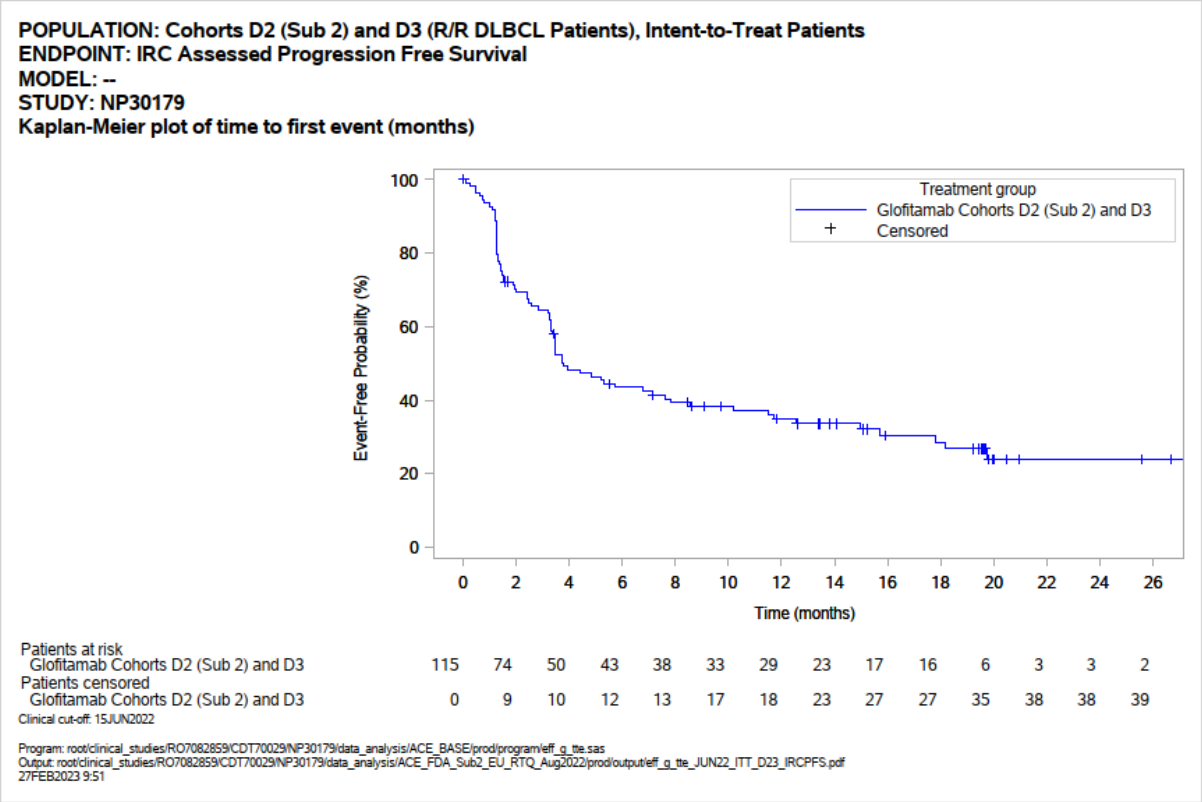

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.3.3 Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
NP30179	Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines unabhängigen Bewertungsgremiums (IRC, Independent review committee) unter Anwendung der Standardkriterien für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL, Lugano-Kriterien 2014). Zusätzlich wurde das Ansprechen durch Prüfärzt:innen bewertet. Die Objektive Ansprechrate (ORR, Overal response rate) ist definiert als der Anteil der Patient:innen, deren bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) ein vollständiges Ansprechen (CR, Complete response) oder ein partielles Ansprechen (PR, Partial response) aufweist. Die Zeit bis zum (vollständigen) Tumoransprechen (TFCR: Zeit bis zum ersten Vollständigen Ansprechen; TFOR: Zeit bis zum ersten Ansprechen) ist definiert als die Zeit von Behandlungsstart bis zur Messung eines ersten (vollständigen) Tumoransprechens und wurde im Anhang 4-G dargestellt. Patient:innen ohne (vollständiges) Tumoransprechen wurden hierfür zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Der Tumorstatus wurde während der Studienbehandlung mit Glofitamab (Columvi®) in Woche 6, 15 und 21 erhoben. Nach Abschluss der Studienbehandlung wurde der Tumorstatus alle sechs Monate bis zur Progression oder Ende der Studie bestimmt. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des:r Patienten:in, Lost to Follow up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Bildgebung: Positronen-Emissions-Topografie mit Fluorodeoxyglucose (FDG-PET/CT) war die bevorzugte radiologische Methode für die Lymphombeurteilung. Bei Lymphomen ohne oder mit variabler FDG-Aufnahme oder in Abwesenheit eines PET/CT Scanners waren diagnostische CT Scans die bevorzugte radiologische Methode. Falls medizinisch kontraindiziert, konnte ein MRT statt einem CT durchgeführt werden. Bei Patient:innen mit einer Kontraindikation gegenüber Kontrastmitteln sollten die Untersuchungen ohne Kontrastmittel erfolgen, solange die CT oder PET-CT Scans ohne Kontrastmittel eine konsistente und präzise Messung der Zielläsion während des Behandlungszeitraums erlaubten. Es sollte für jede:n Patient:in die Art der Bildgebung des Screenings über den Studienverlauf beibehalten werden. Statistische Analyse: Die ORR und das beste Gesamtansprechen, bewertet nach IRC, wird zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI nach Wilson dargestellt. Die Zeit bis zum (vollständigen) Tumoransprechen wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode nach Brookmeyer und Crowley analysiert. Die Analysen basieren auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitten vom 15.06.2022. Sensitivitätsanalysen:

	Darüber hinaus wurde das beste Tumoransprechen basierend auf der Bewertung durch Prüfärzt:innen ermittelt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt.
NP30179	Die Dauer des (vollständigen) Tumoransprechens (DOR, Duration of response; DOCR, Duration of Complete Response) ist definiert als die Zeit von der Messung eines ersten (vollständigen) Tumoransprechens bis zur Dokumentation einer radiologisch messbaren PD (Standardkriterien für NHL, Lugano-Kriterien 2014) oder bis zum Versterben des:r Patient:in. Dieser Endpunkt wurde nur für Patient:innen berechnet, bei denen ein (vollständiges) Tumoransprechen festgestellt wurde. Statistische Methoden: Für die Dauer des (vollständigen) Tumoransprechens wurde der Median (inkl. 95 %-KI) unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode nach Brookmeyer und Crowley ermittelt. Patient:innen ohne PD wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Die Analyse der Dauer des Tumoransprechens basiert auf der Effektivitätspopulation und auf dem Datenschnitt vom 15.06.2022.
Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; DOCR: Dauer des Vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FDG-PET: Positronen-Emmisions-Tomografie mit Fluordesoxyglucose; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; IRC: Independent review committee; MRT: Magnetresonanztomographie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PR: Partielles Ansprechen; TFCR: Zeit bis zum ersten Vollständigen Ansprechen; TFOR: Zeit bis zum ersten Ansprechen	

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten des Tumoransprechens als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

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

		Gesamt	
Datenschnitt	**Ansprechrate**	**n/N**	**% [95 %-KI]**
15. Juni 2022	**ORR**	59/114	51,8 [42,7; 60,7]
	CR	43/114	37,7 [29,4; 46,9]
	PR	16/114	14,0 [8,8; 21,6]
	SD	13/114	11,4 [6,8; 18,5]
	PD	32/114	28,1 [20,6; 36,9]
	n.e.	0/114	0,0 [0,0; 3,3]
	Fehlend/keine Daten	10/114	8,8 [4,8; 15,4]

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabiles Krankheitsbild

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

Zum Datenschnitt vom 15. Juni 2022 lag die ORR bei 51,8 % (95 %- KI: [42,7; 60,7]) nach IRC-Bewertung. 43 Patient:innen, das entspricht 37,7 % (95 %-KI: [29,4; 46,9]), erreichten hierbei eine CR. Die prüfärzt:innenbasierten Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse mit einer CR von 36,0 % (95 %-KI: [27,7; 45,1]) (siehe Anhang 4-G). Die Zeit bis zum Ansprechen lag im Median bei 1,4 Monaten (95 %-KI: [1,3; 1,4]), der Median der Zeit bis zum Vollständigen Ansprechen ebenfalls bei 1,4 Monaten (95 %-KI: [1,4; 1,9]) (siehe Anhang 4-G).

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

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	mediane DOCR (IRC) in Monaten [95 %-KI]
15. Juni 2022	43	12 (27,9)	n.e. [16,8; n.e.]

Abkürzungen: DOCR: Dauer des Vollständigen Ansprechens; IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht

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

Quelle: Anhang 4-G

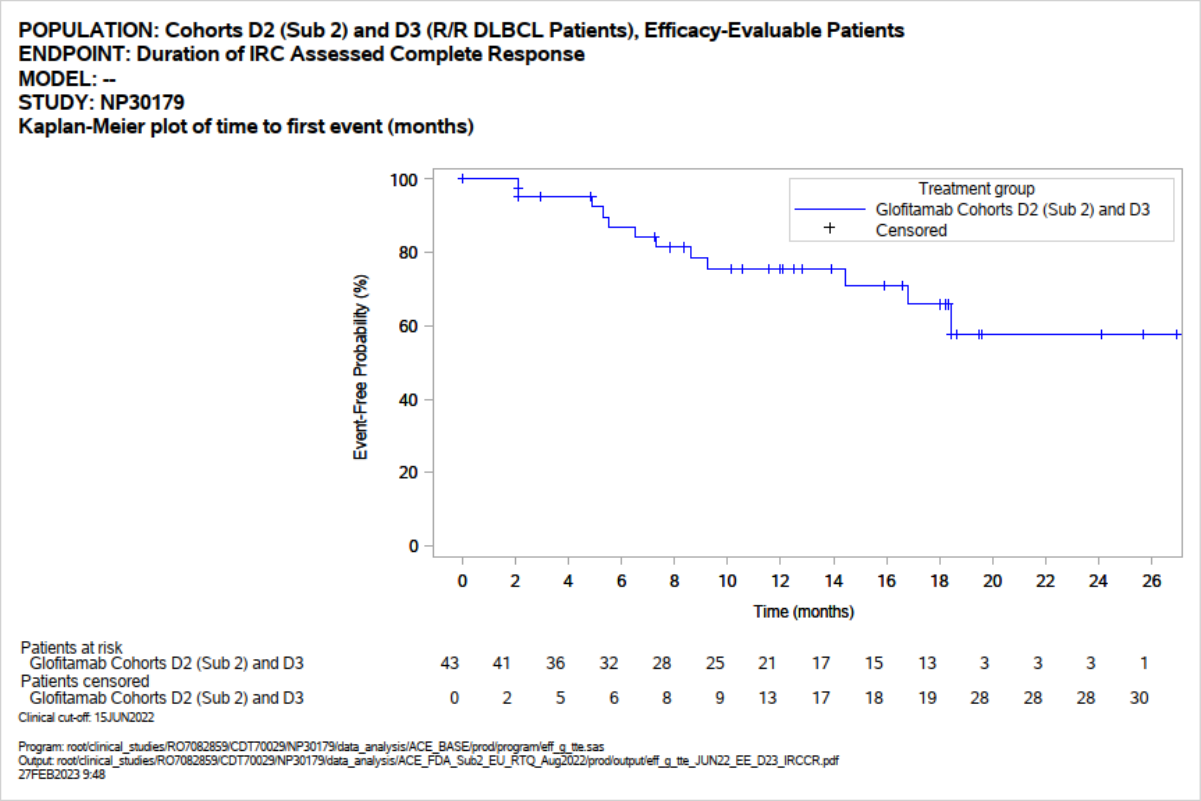

Abbildung 4-4: Abbildung 4 4: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Vollständigen Ansprechens (DOCR) (Bewertung durch IRC) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die mediane Dauer des Vollständigen Ansprechens in der Effektivitätspopulation unter Glofitamab (Columvi®) wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15. Juni 2022 nicht erreicht.

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

		Gesamt	
Datenschnitt	**Analysepopulation N**	**Patient:innen mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (IRC) in Monaten [95 %-KI]**
15. Juni 2022	59	26 (44,1)	16,8 [9,3; n.e.]

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht

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

Quelle: Anhang 4-G

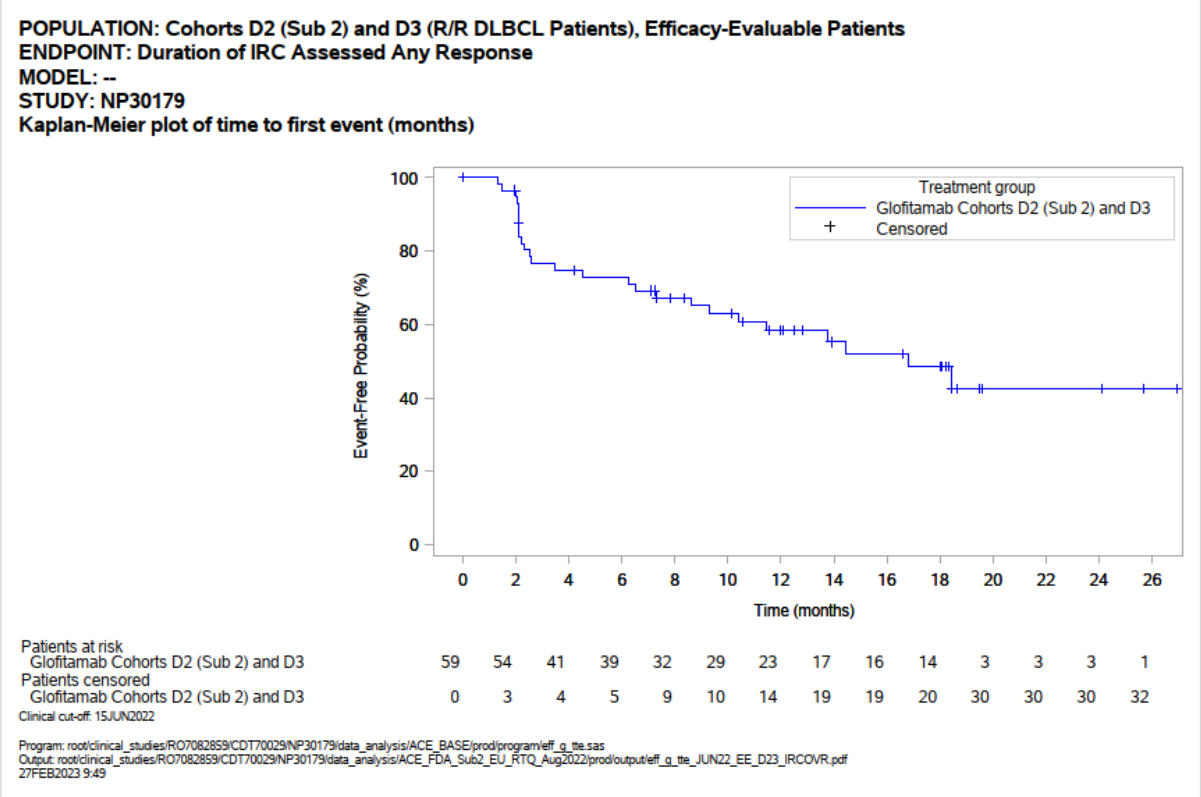

Abbildung 4-5: Abbildung 4 5: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens (DOR) (Bewertung durch IRC) (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die mediane DOR in der Effektivitätspopulation unter Glofitamab (Columvi®) betrug 16,8 Monate (95 %-KI: [9,3; n.e.]) zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15. Juni 2022.

4.3.2.3.3.4 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
NP30179	Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient:innen, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (22, 35). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt: Schmerzen (2 Fragen) Dyspnoe (1 Frage) Schlafstörungen (1 Frage) Fatigue (3 Fragen) Diarrhoe (1 Frage) Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) Appetitverlust (1 Frage) Obstipation (1 Frage) Die Domäne finanzielle Schwierigkeiten wird in diesem Dossier nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt. Der EORTC QLQ-C30 wurde am Behandlungstag der Vortherapie mit Obinutuzumab (Baseline) sowie am ersten Tag der Glofitamab (Columvi®)-Behandlung in Zyklus 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 12, 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate bis Progress erhoben. Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die entsprechende Symptomatik. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (19, 20). Dementsprechend wird im Folgenden die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI nach Wilson dargestellt. Darüber hinaus werden die Tabellen und Verlaufsgrafiken der Mittelwerte im Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquoten der einzelnen Sub-Skalen wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patient:innen berechnet. Als Gesamt-Rücklaufquote wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus den einzelnen Rücklaufquoten der Sub-Skalen berechnet.

	Die Analysen der Patient:innen mit Verschlechterung basieren auf der PRO-Population, die Berechnung der Rücklaufquoten und der Mittelwertsverläufe wurden in der Effektivitätspopulation durchgeführt. In beiden Fällen wurde der Datenschnitt vom 15.06.2022 verwendet.
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; PRO: Patient reported outcome	

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

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

Visite	N	Minimum n	Minimum RQ (%)
Baseline *	107	96	89,7
Zyklus 1 Tag 8 #	101	97	96,0
Zyklus 2 Tag 1	90	83	92,2
Zyklus 3 Tag 1	75	66	88,0
Zyklus 5 Tag 1	57	50	87,7
Zyklus 7 Tag 1	41	38	92,7
Zyklus 9 Tag 1	28	6	21,4

Visite	N	Minimum n	Minimum RQ (%)
Zyklus 12 Tag 1	27	9	33,3

* Obinutuzumab-Gabe

Erster Behandlungstag mit Glofitamab (Columvi®)

Abkürzungen: N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt; n: Anzahl Patient:innen mit Fragebogen; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N

Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 lagen bis einschließlich Zyklus 7 im aktuellen Datenschnitt jeweils bei > 87 %.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik; 10-Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Domäne	Patient:innen mit Ereignis	
		n/N	% [95 %-KI]
15. Juni 2022	Schmerzen	43/92	46,7 [36,9; 56,9]
	Dyspnoe	21/92	22,8 [15,4; 32,4]
	Schlafstörungen	31/91	33,7 [24,9; 43,8]
	Fatigue	48/92	52,2 [42,1; 62,1]
	Diarrhoe	16/92	17,4 [11,0; 26,4]
	Übelkeit und Erbrechen	27/92	29,3 [21,0; 39,3]
	Appetitverlust	27/92	29,3 [21,0; 39,3]
	Obstipation	33/92	35,9 [26,8; 46,1]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

In der Domäne Fatigue (52,2 %) erfuhren etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen im Laufe der Studie eine relevante Verschlechterung. In den anderen Symptom-Domänen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patient:innen. Die Verlaufskurven der Mittelwerte sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP30179	Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient:innen, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (35). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Lebensqualität sind wie folgt: Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität (2 Fragen) Körperliche Funktion (5 Fragen) Rollenfunktion (2 Fragen) Emotionale Funktion (4 Fragen) Kognitive Funktion (2 Fragen) Soziale Funktion (2 Fragen) Der EORTC QLQ-C30 wurde am Behandlungstag der Vortherapie mit Obinutuzumab (Baseline) sowie am ersten Tag der Glofitamab (Columvi®)-Behandlung in Zyklus 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 12, 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate bis Progress erhoben. Für die Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität bzw. Funktion. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (19, 20). Dementsprechend wird im Folgenden die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI nach Wilson dargestellt. Darüber hinaus werden die Tabellen und Verlaufsgrafiken der Mittelwerte im Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquoten der einzelnen Sub-Skalen wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patient:innen berechnet. Als Gesamt-Rücklaufquote wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus den einzelnen Rücklaufquoten der Sub-Skalen berechnet. Die Analysen der Patient:innen mit Verschlechterung basieren auf der PRO-Population, die Berechnung der Rücklaufquoten und der Mittelwertsverläufe wurden in der Effektivitätspopulation durchgeführt. In beiden Fällen wurde der Datenschnitt vom 15.06.2022 verwendet..

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; PRO: Patient reported outcome

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum n	Minimum RQ (%)
Baseline *	107	97	90,7
Zyklus 1 Tag 8 #	101	98	97,0
Zyklus 2 Tag 1	90	84	93,3
Zyklus 3 Tag 1	75	66	88,0
Zyklus 5 Tag 1	57	50	87,7
Zyklus 7 Tag 1	41	39	95,1
Zyklus 9 Tag 1	28	6	21,4
Zyklus 12 Tag 1	27	9	33,3
* Obinutuzumab-Gabe			

Visite	N	Minimum n	Minimum RQ (%)
# Erster Behandlungstag mit Glofitamab (Columvi®)			
Abkürzungen: N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt; n: Anzahl Patient:innen mit Fragebogen; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N			
Quelle: Anhang 4-G			

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 lagen im aktuellen Datenschnitt jeweils bis einschließlich Zyklus 7 bei > 87 %.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 10-Punkte Abnahme im Vergleich zur Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Domäne	Patient:innen mit Ereignis	
		n/N	% [95%-KI]
15. Juni 2022	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	34/92	37,0 [27,8; 47,2]
	Körperliche Funktion	32/92	34,8 [25,8; 44,9]
	Rollenfunktion	44/92	47,8 [37,9; 57,9]
	Emotionale Funktion	21/92	22,8 [15,4; 32,4]
	Kognitive Funktion	32/92	34,8 [25,8; 44,9]
	Soziale Funktion	37/92	40,2 [30,8; 50,4]
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis 95 %-KI: 2-seitig nach Wilson Quelle: Anhang 4-G			

In allen Domänen erfuhren weniger als die Hälfte der Patient:innen im Laufe der Studie eine relevante Verschlechterung. In der Domäne Emotionale Funktion zeigte sich eine Verschlechterung bei weniger als einem Viertel der Patient:innen.

Die Verlaufskurven der Mittelwerte sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-LymS – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
GO20781	Die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte zusätzlich mit dem FACT-Lym-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patient:innen mit Lymphom. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patient:innen mit NHL validiert (24, 27). Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatient:innen erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. In NP30179 wurden die Werte der FACT-LymS erhoben, die durch einzelne Items die folgenden 15 Aspekte abdeckt: Gewichtsverlust, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Schlafstörungen. Patient:innen bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0 bis 4 (0=gar nicht bis 4=sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Skalen wird ein Score berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität, wobei die Ausprägungen der FACT-LymS zwischen 0 und 60 liegen können (24). Die FACT-LymS wurde am Behandlungstag der Vortherapie mit Obinutuzumab (Baseline) sowie am ersten Tag der Glofitamab (Columvi®)-Behandlung in Zyklus 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 12, 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate bis Progress erhoben. Eine Veränderung um mindestens 3 Punkte gilt als klinisch relevant (24, 27). Im Folgenden wird gemäß IQWiG-Methodenpapier die Anzahl der Patient:innen mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (9 Punkte) zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI nach Wilson dargestellt (5). Darüber hinaus werden die Tabellen und Verlaufsgrafiken der Mittelwerte im Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquoten wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patient:innen berechnet. Die Analysen der Patient:innen mit Verschlechterung basieren auf der PRO-Population, die Berechnung der Rücklaufquoten und der Mittelwertsverläufe wurden in der Effektivitätspopulation durchgeführt. In beiden Fällen wurde der Datenschnitt vom 15.06.2022 verwendet.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PRO: Patient reported outcome

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-LymS“ als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	n	RQ (%)
Baseline *	107	96	89,7
Zyklus 1 Tag 8 #	101	98	97,0
Zyklus 2 Tag 1	90	82	91,1
Zyklus 3 Tag 1	75	67	89,3
Zyklus 5 Tag 1	57	51	89,5
Zyklus 7 Tag 1	41	38	92,7
Zyklus 9 Tag 1	28	6	21,4
Zyklus 12 Tag 1	27	9	33,3

* Obinutuzumab-Gabe

Erster Behandlungstag mit Glofitamab (Columvi®)

Abkürzungen: N: Anzahl der Patient:innen zum Erhebungszeitpunkt; n: Anzahl Patient:innen mit Fragebogen; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N

Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten der FACT-LymS lagen bis einschließlich Zyklus 7 jeweils bei > 89 %.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 9-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) (PRO-Population,) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	**Patient:innen mit Ereignis**	
	n/N	**% [95 %-KI]**
15. Juni 2022	16/90	17,4 [11,0; 26,4]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Studie; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
95 %-KI: 2-seitig nach Wilson
Quelle: Anhang 4-G

Eine relevante Verschlechterung in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der FACT-LymS wurde für 17,4 % der Patient:innen beobachtet. Die Verlaufskurve der Mittelwerte ist in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP30179	**Patient:innen mit UE** Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patient:innen, denen die Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden durch Prüfärzt:innen über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert. Alle UE wurden durch Prüfärzt:innen bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) und der Kausalität eingestuft. UE wurden nach Preferred term (PT) und System organ class (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) klassifiziert. Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Nach dem UE-Meldezeitraum (d. h. innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat) wurden nur SUE gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung festgestellt wurde. Ereignisse, die auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind und folglich dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen (Ereignisse des PT „disease progression“), wurden in der Studie nicht als UE erhoben. Sofern nicht anders angegeben, wurde für die Berichterstattung der höchste Schweregrad verwendet. Todesfälle, die während des Behandlungszeitraums der Studie gemeldet wurden, und solche, die während der Nachbeobachtung nach Absetzen der Behandlung gemeldet wurden, wurden aufgelistet und zusammengefasst, einschließlich des Ereignisses oder Zustands, der den tödlichen Ausgang verursachte oder dazu beitrug. Alle UE mit einem zur Studienmedikation als möglich erachteten Kausalzusammenhang wurden nachbeobachtet, bis sie abgeklungen waren, sich stabilisiert hatten, zum Zustand vor der Exposition zurückgekehrt waren, als Ursache eine andere Erkrankung festgestellt oder eine Folgetherapie initiiert worden war. Abnormale Laborwerte wurden nicht eigens als UE erhoben, sofern keiner der folgenden Punkte zutraf: der Laborwert ging mit klinischen Symptomen einher, führte zum Therapieabbruch, zu einer Behandlungsunterbrechung, einer Dosisanpassung oder einer therapeutischen Intervention oder wurde von Prüfärzt:innen als klinisch bedeutsam eingestuft. **Statistische Methoden:** Die Inzidenzraten werden nach MedDRA SOC und PT zusammengefasst und als absolute und in Bezug auf die Patient:innenzahl als relative Häufigkeiten dargestellt. Die Darstellung der generellen Verträglichkeit umfasst folgende Inzidenzraten:

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

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

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

Patient:innen mit SUE

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

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

Patient:innen mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit Glofitamab (Columvi®) berichtet wurde.

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

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

Im Folgenden werden die im Studienprotokoll von NP30179 (36) prä-spezifizierten AESI sowie ergänzend hierzu die im Studienbericht (30) aufgeführten AESI dargestellt, welche für die in der Nutzenbewertung relevante Population zutreffend sind. Eine Darstellung der Ereignisse nach im Studienprotokoll festgesetzten Schweregraden befindet sich in Anhang 4-G.

	AESI	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse
	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (Grad ≥ 2 nach Lee und ASTCT)[1)]	PT: "Cytokine release syndrome"
	Neurologische Ereignisse (Grad ≥ 2)	Neurologische Ereignisse, einschließlich UE, die als primäre oder sekundäre PT in den SOC „Nervous system disorders" oder „Psychiatric disorders" dokumentiert wurden. - Angaben im eCRF (identifiziert anhand des entsprechend angekreuzten Kontrollkästchens im eCRF-Abschnitt für UE)
	Hämophagozytäre Lympho-histiozytose	PT: "Haemophagocytic lymphohistiocytosis" LLT: "Macrophage activation syndrome" - Angaben im eCRF (identifiziert anhand des entsprechend angekreuzten Kontrollkästchens im eCRF-Abschnitt für UE)
	Tumor-Lyse-Syndrom (Minimum Grad 3 per Definition)	SMQ „Tumor lysis syndrome" (SMQ20000219; breite Suche) - Angaben im eCRF (identifiziert anhand des entsprechend angekreuzten Kontrollkästchens im eCRF-Abschnitt für UE)
	Febrile Neutropenie (MinimumGrad 3 per Definition)	PT: "Febrile neutropenia" - Angaben im eCRF (identifiziert anhand des entsprechend angekreuzten Kontrollkästchens im eCRF-Abschnitt für UE)
	AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad ≥ 2)	PT: - "Alanine aminotransferase increased" - "Aspartate aminotransferase increased" - "Blood bilirubin increased" - "Hyperbilirubinaemia" - Angaben im eCRF (identifiziert anhand des entsprechend angekreuzten Kontrollkästchens im eCRF-Abschnitt für UE)
	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Minimum Grad 2 per Definition)	PT: "Disseminated intravascular coagulation"
	TumorFlare-Reaktion (Grad ≥ 2)	PT: "Tumour flare" - Angaben im eCRF (identifiziert anhand des entsprechend angekreuzten Kontrollkästchens im eCRF-Abschnitt für UE)
	Pneumonitis/inter-stitielle Lungenerkrankung (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)	SMQ "Interstitial lung disease" (SMQ20000042; breite Suche)
	Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)	HLT: „Colitis (excl infective)"

	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (DILI, Drug-induced liver injury)[2)]	- unter der Behandlung auftretende Erhöhung der ALT oder AST (> 3x obere Grenze des Normalbereichs [ULN]) in Kombination mit erhöhtem Gesamtbilirubin (> 2x ULN) - unter der Behandlung auftretende Erhöhung ALT oder AST (> 3x ULN) in Kombination mit einem klinischem Ikterus
	Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)[2)]	PT: "Suspected transmission of an infectious agent via product"
	Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil der Patient:innen mit Ereignis und dazugehörigem 95 %-KI nach Wilson Scores dargestellt. Die Analyse basiert auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 15. Juni 2022.	

[1)] Neben dem im Studienprotokoll festgelegtem Grading System zur Bestimmung des Schweregrades des Zytokin-Freisetzungs-Syndroms nach Lee et al. 2014 (37)., wurde zusätzlich der Schweregrad nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASCTC) Grading auf Grundlage der im eCRF dokumentierten Angaben zur supportiven Behandlung der Hypoxie und Hypotonie erhoben.

[2)]die AESI DILI und STIAMP wurden gemäß des Standards für klinische Studien des pU erhoben und sind nicht Teil der für Glofitamab (Columvi®) spezifischen AESI. Entsprechend werden diese der Vollständigkeit halber dargestellt und sind entsprechend nicht in unmittelbarem Zusammenhang für die vorliegende Nutzenbewertung zu sehen.

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

Quellen: (30, 36)

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP30179	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns in NP30179 wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Verträglichkeit als nicht beurteilbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte der Generellen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt (N=114)	
Domäne	**Patient:innen mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Patient:innen mit jeglichem UE	113/114	99,1 [95,2; 99,8]
Patient:innen mit UE Grad ≥ 3	75/114	65,8 [56,7; 73,9]
Patient:innen mit UE Grad 3	45/114	39,5 [31,0; 48,6]
Patient:innen mit UE Grad 4	23/114	20,2 [13,8; 28,5]
Patient:innen mit UE Grad 5	7/114	6,1 [3,0; 12,1]
Patient:innen mit SUE	60/114	52,6 [43,5; 61,6]
Patient:innen mit Behandlungsabbruch wegen UE	10/114	8,8 [4,8; 15,4]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

Anteil der Patient:innen mit jeglichem UE

UE traten bei 113 Patient:innen (99,1 %; 95 %-KI: [95,2; 99,8]) unter Studienmedikation auf. Die häufigsten SOC, in denen bei über der Hälfte der Patient:innen UE aufgetreten sind, waren „Erkrankungen des Immunsystems“ (74,6 %; 95 %-KI: [65,9; 81,7]) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (53,5 %; 95 %-KI: [44,4; 62,4]), gefolgt von „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (47,4 %; 95 %-KI: [38,4; 56,5]). Innerhalb der Erkrankungen des

Immunsystems war der häufigste PT „Zytokin-Freisetzungs-Syndrom“ nach Lee, unter den Blut- und Lymphsystemerkrankungen wurden am häufigsten die PT „Neutropenie“, „Anämie“ und „Thrombozytopenie“ dokumentiert. Die PT „Diarrhö“, „Obstipation“ und „Übelkeit“, waren die häufigsten UE innerhalb der Gastrointestinalerkrankungen. UE jeglichen Grades nach SOC und PT, werden tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt.

Im Studienverlauf waren 79,1 % aller UE vorübergehend oder abklingend.

Anteil der Patient:innen mit UE ≥ Grad 3

Bei 75 Patient:innen (65,8 %; 95 %-KI: [56,7; 73,9]) traten UE Grad ≥ 3 auf. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse für UE Grad ≥ 3, nach SOC und PT, befindet sich in Anhang 4-G.

Patient:innen mit UE Grad 3

Bei 45 Patient:innen (39,5 %; 95 %-KI: [31,0; 48,6]) wurde ein UE Grad 3 festgestellt. 28,9 % der Patient:innen hatten ein UE Grad 3 in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems “. Der PT „Neutropenie“ wurde am häufigsten bei insgesamt 21 Patient:innen (18,4 %; 95 %-KI: [12,4; 26,5]), gefolgt vom PT „Anämie“ bei 10 Patient:innen (8,8 %; 95 %-KI: [4,8; 15,4]), berichtet. Weitere häufige UE Grad 3 wurden bei jeweils 9,6 % der Patient:innen (95 %-KI: [5,5; 16,5]) in den SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Untersuchungen“ dokumentiert. Ferner traten bei 8,8 % der Patient:innen (95 %-KI: [4,8; 15,4]) UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Der überwiegende Anteil der UE Grad 3 (83,0 %) war im Studienverlauf reversibel oder abklingend.

Anteil der Patient:innen mit UE Grad 4

UE Grad 4 traten bei 23 Patient:innen auf (20,2 %; 95 %-KI: [13,8; 28,5]). Bei 14,0 % der Patient:innen (95 %-KI: [8,8; 21,6]) wurde ein UE Grad 4 in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ dokumentiert. Der am häufigsten berichtete PT war hierbei „Neutropenie“ bei 10 Patient:innen (11,1 %; 95 %-KI: [6,1; 19,3]). Weitere häufige UE Grad 4 wurden bei 5,3 % der Patient:innen (95 %-KI: [2,4; 11,0]) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert. 68,4 % der UE Grad 4 waren im Studienverlauf vorübergehend.

Patient:innen mit UE Grad 5

Insgesamt traten bei 7 Patietent:innen (6,1 %; 95 %-KI: [3,0; 12,1]) UE Grad 5 auf. Es wurden 6 UE Grad 5 in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert (5,3 %; 95 %-KI: [2,4; 11,0]), bei 3 Patient:innen der PT „COVID-19 Pneumonie“ (2,6 %; 95 %-KI: [0,9; 7,5]). Weitere PT innerhalb derselben SOC waren „Sepsis“ bei 2 Patient:innen (1,8 %; 95 %-KI: [0,5; 6,2]) und „COVID-19“ bei einem:r Patient:in (0,9 %; 95 %-KI: [0,2; 4,8]). Bei einem:r Patient:in (0,9 %; 95 %-KI: [0,2; 4,8]) wurde der PT „Delirium“ innerhalb der SOC „Psychatrische Erkrankungen“ berichtet.

Anteil der Patient:innen mit SUE

Schwerwiegende UE traten bei insgesamt 60 Patient:innen (52,6 %; 95 %-KI: [43,5; 61,6]) auf. Am häufigsten wurde der PT „Zytokin-Freisetzungs-Syndrom“ nach Lee bei 24,6 % aller

Patient:innen (95 %-KI: [17,6; 33,2]) als SUE dokumentiert. Weitere häufige SUE traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 19,3 % aller Patient:innen (95 %-KI: [13,1; 27,5]) auf. Die überwiegende Mehrheit der SUE (82,1 %) war im Studienverlauf vorübergehend oder abklingend.

Anteil der Patient:innen mit Therapieabbruch aufgrund UE

Bei 10 Patient:innen (8,8 %; 95 %-KI: [4,8 %; 15,4 %]) kam es während der Studie aufgrund eines UE zu einem Behandlungsabbruch. In drei Fällen war „COVID-19“, bzw. „COVID-19 Pneumonie“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (1,8 % bzw. 0,9 % der Patient:innen; 95 %-KI: [0,5; 6,2] bzw. [0,2; 4,8]) das zum Therapieabbruch führende UE. Andere UE, die zum Therapieabbruch führten, waren „Neutropenie“ in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Gastrointestinalblutung“ in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Zytokin-Freisetzungs-Syndrom“ in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, „Delirium“ in der SOC „Psychatrische Erkrankungen“, sowie „bakterielle Gallengangsinfektion“, „Myelitis“ und „Sepsis“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei jeweils einem:r Patienten:in (jeweils 1,1 %; 95 %-KI: [0,2; 6,0]).

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

Spezifische Verträglichkeit

Patient:innen mit AESI

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund sollen AESI im Folgenden, neben der Analyse mit allen UE im Abschnitt „Generelle Verträglichkeit“, isoliert betrachtet und analysiert werden. Da AESI UE darstellen, die spezifisch für Glofitamab (Columvi®) definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bisher bekannten Sicherheitsprofil überein. In Tabelle 4-62 werden AESI jeglichen Grades dargestellt. Eine Darstellung der AESI nach Schweregraden, einschließlich Grad ≥ 2 (sofern dies im Studienprotokoll definiert), Grad ≥ 3 und SUE befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Endpunkte der Spezifischen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 15. Juni 2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	**Patient:innen mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Zytokin-Freisetzungs-Syndrom nach ASTCT – Grad ≥ 2	21/114	18,4 [12,4; 26,5]
Zytokin-Freisetzungs-Syndrom nach Lee – Grad ≥ 2	25/114	21,9 [15,3; 30,4]
Neurologische Ereignisse – Grad ≥ 2	17/114	14,9 [9,5; 22,6]
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose	0/114	0,0
Tumor-Lyse-Syndrom – Grad ≥ 3	2/114	1,8 [0,5; 6,2]
Febrile Neutropenie – Grad ≥ 3	4/114	3,5 [1,4; 8,7]
Erhöhte Leberwerte (AST, ALT oder Gesamtbilirubin) – Grad ≥ 2	5/114	4,4 [1,9; 9,9]
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung – Grad ≥ 2	0/114	0,0
Tumor Flare-Reaktion – Grad ≥ 2	8/114	7,0 [3,6; 13,2]
Pneumonitis oder ILD (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)	0/114	0,0
Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)	1/114	0,9 [0,2; 4,8]

Abkürzungen: AESI: a priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alanin-aminotransferase; AST: Aspartat-aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

Zytokin-Freisetzungs-Syndrom

Ein CRS nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-Grading Grad ≥ 2 wurde bei 21 Patient:innen (18,4 %; 95 %-KI: [12,4; 26,5]), CRS von Grad ≥ 2 nach Lee wurden bei 25 Patient:innen (21,9 %; 95 %-KI: [15,3; 30,4]) im Verlauf von NP30179 dokumentiert. Dies war bei einer großen Mehrheit von 16 Patient:innen von moderater Ausprägung (Grad 2, 14,0%; 95 %-KI [8,8; 21,6]) und wurde bei nur 5 Patient:innen (nach ASTCT; 4,4 %; 95 %-KI [1,9; 9,9]) bzw. 4 Patient:innen (nach Lee; 3,5 %;95 %-KI [1,4; 8,7]) als UE höheren Grades (Grad 3–4) beobachtet. Kein CRS (weder nach ASTCT-Grading noch nach Lee) wurde als UE Grad 5 dokumentiert. CRS, die als SUE eingestuft wurden, traten bei 14 Patient:innen (nach ASTCT; 12,3 %; 95 %-KI [7,5; 19,6]) bzw. 16 Patient:innen (nach Lee;

14,0 %; 95 %-KI [8,8; 21,6]) auf. Das CRS, welches als bekannte Reaktion auf T-Zell-vermittelte Therapien auftrat, war meist nur zu Beginn der Behandlung (in Zyklus 1 und 2) zu beobachten und klang im Median nach 3 Tagen ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren alle Ereignisse mit Ausnahme eines:r Patient:in, bei dem:r das Ereignis noch andauerte, vorübergehend. Alle Patient:innen mit CRS Grad ≥ 2 erhielten eine Behandlung für das UE (30).

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse zeigten sich bei 17 Patient:innen (14,9 %; 95 %-KI: [9,5; 22,6]), wobei der Großteil von moderater Ausprägung (Grad 2) war. Als häufigstes neurologisches UE unabhängig vom Schweregrad wurde der PT „Kopfschmerz“ dokumentiert. Bei drei Patient:innen (2,6 %; 95 %-KI: [0,9; 7,5]) wurden neurologische UE von Grad 3 oder höher festgestellt.

Hämophagozytäre Lymphohistiozytose

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

Tumor-Lyse-Syndrom

Bei insgesamt 2 Patient:innen (1,8 %; 95 %-KI: [0,5; 6,2]) wurde ein Tumor-Lyse-Syndrom dokumentiert, beide wurden mit Grad 3 bewertet. Das Tumor-Lyse-Syndrom klang nach 9 bzw. 19 Tagen ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung ab (30).

Febrile Neutropenie

Bei insgesamt 4 Patient:innen (3,5 %; 95 %-KI: [1,4; 8,7]) trat eine febrile Neutropenie auf. Als SUE wurde das Ereignis bei insgesamt 3 Patient:innen (2,6 %; 95 %-KI: [0,9; 7,5]) eingestuft. Die febrile Neutropenie dauerte im Median 8,5 Tage an und war in allen Fällen vorübergehend (30).

Erhöhte Leberwerte (AST, ALT oder Gesamtbilirubin)

Erhöhte Leberwerte in Form erhöhter Aminotransferasen (AST und ALT) oder Gesamtbilirubin wurden bei insgesamt 5 Patient:innen (4,4 %; 95 %-KI: [1,9; 9,9]) festgestellt. Alle Ereignisse wurden höchstens mit Grad 3 bewertet und kein Ereignis wurde als SUE eingestuft.

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung

In der Studie zeigte sich bei keinem:r Patient:in eine Disseminierte intravaskuläre Gerinnung.

Tumor Flare-Reaktion

Eine Tumor Flare-Reaktion wurde bei 8 Patient:innen (7,0 %; 95 %-KI: [3,6; 13,2]) beobachtet, wovon 2 Ereignisse als UE Grad 3 (1,8 %; 95 %-KI: [0,5; 6,2]) bzw. 4 Ereignisse als SUE (3,5 %; 95 %-KI: [1,4; 8,7]) eingestuft wurden. Bei keinem:r Patient:in trat ein UE Grad 4 oder 5 auf.

Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung

Eine Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung trat bei keinem:r Patient:in in NP30179 auf.

Kolitis

Eine Kolitis wurde bei einem:r Patient:in (0,9 %; 95 %-KI: [0,2; 4,8]) dokumentiert. Das Ereignis erforderte keine Unterbrechung der Therapie mit Glofitamab (Columvi®) und war zum Zeitpunkt des Datenschnitts abklingend (30).

Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (DILI)

Eine Arzneimittel-induzierte Leberschädigung trat bei keinem:r Patient:in auf (30).

Verdachtsfall der Übertragung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel (STIAMP)

In NP30179 wurde kein Verdachtsfall einer Übertragung eines Infektionserregers durch Glofitamab (Columvi®) dokumentiert (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassende Beurteilung der Verträglichkeit

Insgesamt ist das Verträglichkeitsprofil von Glofitamab (Columvi®) für eine T-Zell-vermittelte Therapie erwartbar und klinisch sehr gut kontrollierbar. Es sind keine unerwartet schweren oder schwerwiegenden Ereignisse aufgetreten. Bei den in NP30179 aufgetretenen Ereignissen handelt es sich meist um bekannte T-Zell-Therapie vermittelte Klasseneffekte, die auch unter der Therapie mit anderen bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zelltherapien zu beobachten sind. Hierzu zählt das CRS, welches überwiegend bis Grad 2 ausgeprägt und meist mit der ersten Gabe von Glofitamab (Columvi®) assoziiert war (32). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren alle Ereignisse mit Ausnahme eines:r Patient:in, bei dem:r das Ereignis noch andauerte, vorübergehend und klangen im Median nach 3 Tagen ab (30). Die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zur Reduzierung der B-Zellen und die stufenweise Aufdosierung von Glofitamab (Columvi®) erwiesen sich in präklinischen Versuchen und auch in der Studie als effektive Strategien, mit denen schnell eine therapeutische Dosierung von Glofitamab (Columvi®) (30 mg) erreicht werden kann und gleichzeitig das Risiko des Auftretens eines schwerwiegenden CRS niedrig gehalten wird (32). Die Tumor Flare-Reaktion, die bei 8 Patient:innen (zwei Grad 3 Ereignisse alle anderen Grad 1 und 2) berichtet wurde, und die febrile Neutropenie, die bei 4 Patient:innen beobachtet wurde, stellen somit kein häufiges medizinisches Problem bei der Therapie mit Glofitamab (Columvi®) dar.

Neurologische UE waren überwiegend mild bis moderat (Grad 1–2), Ereignisse höheren Grades (Grad ≥ 3) traten in weniger als 3 % der Patient:innen auf. Verglichen mit anderen im R/R DLBCL eingesetzten Therapien wie den CAR-T-Zelltherapien, unter denen die Raten der Grad ≥ 3 Neurotoxizitäten im Bereich von 11–32 % liegen, weist Glofitamab (Columvi®) damit einen deutlich geringeren neurotoxischen Einfluss auf (32).

Die Ergebnisse des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates sind konsistent zum Datenschnitt vom 15. Juni 2022 und zeigen keine neuen Sicherheitssignale (siehe Anhang 4-G).

Insgesamt zeigt sich unter Glofitamab (Columvi®) ein erwartbares und klinisch sehr gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patient:innen mit R/R DLBCL. Glofitamab (Columvi®) stellt für die meist stark vorbehandelten Patient:innen im R/R Setting eine chemotherapiefreie Behandlungsoption, ohne die für Chemotherapeutika charakteristischen kumulativen Toxizitäten, dar.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenquellen
NP30179	Studienunterlagen (30, 36)
	Publikation (32)
	Studienregistereinträge (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.

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

„Columvi® als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinen“ (1).

Das DLBCL wird in der Erstlinie mit kurativer Intention behandelt. Kommt es zum Rezidiv oder zur Refraktärität, so stehen für Patient:innen, welche sich für eine Hochdosis-Therapie eignen, die potentiell kurativen Optionen einer autologen Stammzelltransplantation oder einer CAR-T-Zellbehandlung zur Verfügung. Ist eine Eignung für eine Hochdosis-Therapie ausgeschlossen, so können diesen Patient:innen Therapien mit intensiven Chemoimmunkombinationen oder neue Therapieansätze wie Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid angeboten werden. Für Patient:innen nach zwei gescheiterten Behandlungsversuchen ist die Wahl der Therapie sehr individuell und neben einer Behandlung mit CAR-T-Zellen und Stammzelltransplantation, die für wenige ausgewählte Patient:innen in Frage kommt, stehen noch Behandlungsoptionen im Sinne einer palliativen Therapie zur Verfügung, welche zu einem überwiegenden Teil aus Chemotherapeutika-haltigen Regimen bestehen. Ziel der Behandlung dieser stark vortherapierten Patient:innen ist eine lang anhaltende Remission bei einer für das Krankheitsbild akzeptabler gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie die Begrenzung von additiven Toxizitäten, die u.a durch multiple Chemotherapien auftreten. Viele dieser Patient:innen eigenen sich nicht für intensive und nebenwirkungsreiche Therapieregime und durch die Aggressivität der Erkrankung ist bei diagnostiziertem Progress eine sofortige Folgetherapie einzuleiten. Für dieses Patientenkollektiv besteht daher ein hoher Bedarf an neuen Therapieansätzen.

Glofitamab (Columvi®) steht als erster, volllängen humanisierter bispezifischer Antikörper im DLBCL zur Verfügung und ist eine hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption, die das verfügbare Therapiespektrum für Patient:innen im Anwendungsgebiet grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Durch die Zulassung von Glofitamab (Columvi®) steht Patient:innen mit R/R DLBCL erstmals der neue Wirkmechanismus der simultanen Bindung an CD20 und CD3 zur Verfügung. Das 2:1 Format der Antikörperbindungsstellen führt zudem zu einer hohen Tumoravidität. Durch Glofitamab (Columvi®) werden endogene T-Zellen rekrutiert und aktiviert, um dann maligne B-Zellen zu eliminieren.

In der nutzenbewertungsrelevanten NP30179-RP2D-Kohorte wurden insgesamt 115 Patient:innen mit einem R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, mit einer Glofitamab (Columvi®)-Monotherapie behandelt. Die Patient:innen der NP30179-RP2D-Kohorte entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Alter und Geschlecht als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS dem deutschen Versorgungskontext. Im Median haben die Patient:innen bereits drei Vortherapien erhalten, dabei hatten ein Drittel der Patient:innen bereits zuvor eine CAR-T-Zelltherapie erhalten. Zudem war ein sehr hoher Anteil, 83,5 %, refraktär auf die direkt vorhergehende Therapie und zeigt damit eine schlechte Prognose auf (38). Tabelle 4-64 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse in den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 4-64: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 (Datenschnitt 15.06.2022)

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
Mortalität	Gesamtüberleben	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 65 (56,5) Medianes OS (Monate); [95 %-KI]: 10,2 [7,5; 15,7]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (IRC)	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 74 (64,3) Medianes PFS (Monate); [95 %-KI]: 3,8; [3,3; 7,6]
	Tumoransprechen (IRC)	Objektive Ansprechrate (%); [95 %-KI]: 51,8; [42,7; 60,7]
		Vollständiges Ansprechen (%); [95 %-KI]: 37,7; [29,4; 46,9]
		Partielles Ansprechen (%); [95 %-KI]: 14,0; [8,8; 21,6]
		Stabile Erkrankung (%); [95 %-KI]: 11,4; [6,8; 18,5]
		Progression (%); [95 %-KI] 28,1; [20,6; 36,9]
		Nicht evaluierbar (%); [95 %-KI] 0,0; [0,0; 3,3]
	Dauer des Ansprechens (IRC)	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 12 (27,9) Mediane DOCR (Monate); [95 %-KI]: n.e..; [16,8.; n.e.]
		Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 26 (44,1) Mediane DOR (Monate); [95 %-KI]: 16,8; [9,3; n.e.]
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Schmerzen Patient:innen mit Ereignis (n/N): 43/92 %; [95 %-KI]: 46,7; [36,9; 56,9]
		Dyspnoe Patient:innen mit Ereignis (n/N): 21/92 %; [95 %-KI]: 22,8; [15,4; 32,4]
		Schlafstörungen Patient:innen mit Ereignis (n/N): 31/91 %; [95 %-KI]: 33,7; [24,9; 43,8]
		Fatigue Patient:innen mit Ereignis (n/N):48/92 %; [95 %-KI]: 52,2; [42,1; 62,1]

		Diarrhoe Patient:innen mit Ereignis (n/N):16/92 %; [95 %-KI]: 17,4; [11,0; 26,4]
		Übelkeit und Erbrechen Patient:innen mit Ereignis (n/N):27/92 %; [95 %-KI]: 29,3; [21,0; 39,3]
		Appetitverlust Patient:innen mit Ereignis (n/N):27/92 %; [95 %-KI]: 29,3; [21,0; 39,3]
		Obstipation Patient:innen mit Ereignis (n/N): 33/92 %; [95 %-KI]: 35,9; [26,8; 46,1]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Patient:innen mit Ereignis (n/N): 34/92 %; [95 %-KI]: 37,0; [27,8; 47,2]
		Körperliche Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 32/92 %; [95 %-KI]: 34,8; [25,8; 44,9]
		Rollenfunktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 44/92 %; [95 %-KI]: 47,8; [37,9; 57,9]
		Emotionale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 21/92 %; [95 %-KI]: 22,8; [15,4; 32,4]
		Kognitive Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 32/92 %; [95 %-KI]: 34,8; [25,8; 44,9]
		Soziale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n/N): 37/92 %; [95 %-KI]: 40,2; [30,8; 50,4]
	FACT-LymS	Patient:innen mit Ereignis (n/N): 16/90 %; [95 %-KI]: 17,4; [11,0; 26,4]
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	UE (%); [95 %-KI]: 99,1; [95,2; 99,8]

		UE Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 65,8; [56,7; 73,9]
		UE Grad 3 (%); [95 %-KI]: 39,5; [31,0; 48,6]
		UE Grad 4 (%); [95 %-KI]: 20,2; [13,8; 28,5]
		UE Grad 5 (%); [95 %-KI]: 6,1; [3,0; 12,1]
		SUE (%); [95 %-KI]: 52,6; [43,5; 61,6]
		Behandlungsabbruch wegen UE (%); [95 %-KI]: 8,8; [4,8; 15,4]
	Spezifische Verträglichkeit	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom nach ASTCT – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 18,4; [12,4; 26,5]
		Zytokin-Freisetzungs-Syndrom nach Lee – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 21,9; [15,3; 30,4]
		Neurologische Ereignisse – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 14,9; [9,5; 22,6]
		Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (%); [95 %-KI]: 0,0
		Tumor-Lyse-Syndrom – Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 1,8; [0,5; 6,2]
		Febrile Neutropenie– Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 3,5; [1,4; 8,7]
		Erhöhte Leberwerte (AST, ALT oder Gesamtbilirubin) – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 4,4; [1,9; 9,9]
		Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (%)– Grad ≥ 2; [95 %-KI]: 0,0
		Tumor Flare-Reaktion – Grad ≥ 2 (%); [95 %-KI]: 7,0; [3,6; 13,2]
		Pneumonitis oder ILD (%); [95 %-KI]: 0,0
		Kolitis (%); [95 %-KI]: 0,9; [0,2; 4,8]

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; DOCR: Dauer des Vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRC: Independent review committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Ein entscheidender Schritt zum Erzielen einer langanhaltenden Remission ist ein Ansprechen auf die Therapie. Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patient:innen sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) an. Bei 37,7 % der Patient:innen wurde ein kompletter Rückgang der Erkrankung beobachtet. Die Zeit bis zum Vollständigen Ansprechen lag im Median bei 1,4 Monaten und zeigt ein schnelles Ansprechen für Patient:innen. Nach einem Jahr befanden sich noch ca. drei Viertel der Patient:innen, nach 18 Monaten zwei Drittel der Patient:innen, in CR (30). Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidivs ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patient:innen beachtenswert.

Unter einer Therapie mit Glofitamab (Columvi®) bleibt die Gesundheitsbezogene Lebensqualität für diese stark vortherapierten Patien:innen auf einem akzeptablen Niveau und wird nicht durch aufgetretene UE dauerhaft beeinträchtigt. Die chemotherapiefreie, zeitlich begrenzte Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. CRS wurden als bekannte Klasseneffekte von T-Zell-vermittelten Therapien in überwiegend milden und moderaten Verläufen beobachtet und waren bis auf einen Fall alle reversibel.

Mit Glofitamab (Columvi®) erreicht ein bedeutender Teil der schwer vorbehandelten Patient:innen der pivotalen NP30179-RP2D-Kohorte eine tiefe und langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und begrenzter Therapiedauer. Die sofort verfügbare Therapie mit Glofitamab (Columvi®) bedeutet für die Patient:innen einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Glofitamab (Columvi®) als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da u. a. bekannte belastende Nebenwirkungen und Langzeitfolgen von Chemotherapien hier nicht zu erwarten sind.

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

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

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

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) 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[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Roche Registration GmbH. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2023. URL: https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024100 [aufgerufen am: 24.07.2023].
2. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products; 2000.
3. Bacac M, Umaña P, Herter S, Colombetti S, Sam J, Le Clech M et al. CD20 Tcb (RG6026), a Novel "2:1" T Cell Bispecific Antibody for the Treatment of B Cell Malignancies. Blood; 128(22):1836, 2016. doi: 10.1182/blood.V128.22.1836.1836.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss: Stand: 7. April 2023; 2023.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
6. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. Oncol Ther; 9(2):329–46, 2021. doi: 10.1007/s40487-021-00161-5.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 26.06.2023].
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29.November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g- [aufgerufen am: 26.06.2023].
9. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
10. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [aufgerufen am: 26.06.2023].
11. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 19(3):570–6, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdm543.

12. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev; 4(1):2, 2014. doi: 10.1186/2191-1991-4-2.
13. Paunescu A-C, Copie CB, Malak S, Le Gouill S, Ribrag V, Bouabdallah K et al. Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. Annals of hematology; 101(2):317–32, 2022. doi: 10.1007/s00277-021-04689-4.
14. Strouse CS, Larson MC, Ehlers SL, Yost KJ, Maurer MJ, Ansell SM et al. Long-Term Health-Related Quality of Life of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Patients and Nontransplant Patients With Aggressive Lymphoma: A Prospective Cohort Analysis. JCO Oncol Pract; 18(7):e1069-e1080, 2022. doi: 10.1200/OP.21.00694.
15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [aufgerufen am: 26.06.2023].
16. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC cancer; 11:353, 2011. doi: 10.1186/1471-2407-11-353.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 21. Juni 2018; 21.6.2018.
18. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes; 9(1):106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 18.02.2021; 18.2.2021.
20. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
21. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [aufgerufen am: 26.06.2023].

22. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. European Journal of Cancer; 38:125–33, 2002. doi: 10.1016/S0959-8049(01)00448-8.
23. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
24. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). Lymphoma; 2013:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
25. Cella D, Webster K, Cashy J, Kutikova L, Burgess MF, Lin BK et al. Development of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Research: The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym). Blood; 106(11):750, 2005. doi: 10.1182/blood.V106.11.750.750.
26. Overcash J, Extermann M, Parr J, Perry J, Balducci L. Validity and reliability of the FACT-G scale for use in the older person with cancer. Am J Clin Oncol; 24(6):591–6, 2001. doi: 10.1097/00000421-200112000-00013.
27. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood; 112(11):2376, 2008. doi: 10.1182/blood.V112.11.2376.2376.
28. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 23.1. Stand: 09.2020. URL: https://www.meddra.org [aufgerufen am: 26.06.2023].
29. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03; Stand: 14.06.2010. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf [aufgerufen am: 26.06.2023].
30. Roche Pharma AG. Update Interim CSR Study NP30179, A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination with Obinutuzumab Administered after a Fixed, Single Dose Pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyvaâ/Gazyvaroâ) in Patients with Relapsed/ Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Report No. 1114923: Clinical Cutoff date: 15. June 2022 [Data on File]; 2022.
31. ClinicalTrials.gov. Hoffmann-La Roche. A Dose Escalation Study of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT03075696, NP30179. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075696 [aufgerufen am: 26.06.2023].
32. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med; 387(24):2220–31, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.

33. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood; 107(1):265–76, 2006. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.
34. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. British Journal of Cancer; 112(9):1575–84, 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
35. Quality of Life Group. Core - EORTC - Quality of Life. URL: https://qol.eortc.org/core/ [aufgerufen am: 26.06.2023].
36. Roche Pharma AG. A multicenter, open-label, phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of Glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with Obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Zell Non-Hodgkin's Lymphoma: Protocol number NP30179, Version 11 [Data on File]; 27.5.2021.
37. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood; 124(2):188–95, 2014. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
38. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood; 130(16):1800–8, 2017. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Ausführliche Angaben zur in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie NP30179 können dem zugehörigen Studienbericht entnommen werden.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für NP30179

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	**Überblick über das Studiendesign** NP30179 ist eine multizentrische, open-label Phase I/II Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie zur Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Glofitamab (Columvi®, RO7082859). Glofitamab wird als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) nach jeweiliger Vorbehandlung mit einer Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab (Gpt) bei Patient:innen mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom verabreicht. Die Studie ist dreiteilig (Dosis-Eskalation [Teil I: Glofitamab Monotherapie, Teil II: Glofitamab Monotherapie oder Kombinationstherapie Glofitamab+Obinutuzumab], Dosis-Expansion [Teil III: Glofitamab Monotherapie oder Kombinationstherapie Glofitamab+Obinutuzumab]). Glofitamab ist ein bispezifischer T-Zell-Antikörper (TCB), der gegen die von B-Zellen bzw. T-Zellen exprimierten Oberflächenantigene CD20 bzw. CD3ε gerichtet ist. Durch die gleichzeitige Bindung an CD20-exprimierende Tumorzellen und an CD3ε des T-Zell-Rezeptorkomplexes induziert es die Lyse von Tumorzellen sowie die Aktivierung, Proliferation und Zytokin-Freisetzung von T-Zellen. Präklinische Studien mit Glofitamab haben gezeigt, dass es sich um ein wirksames Molekül mit nachgewiesener in vitro und in vivo-Aktivität zur vollständigen Eliminierung von B-Zellen aus dem peripheren Blut und sekundären lymphatischen Organen handelt, welches zur Rückbildung von aggressiven Lymphomtumoren führt.
Methoden		
3	Probanden / Patienten	

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
3a	• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	**Einschlusskriterien** • Unterzeichnete Einverständniserklärung • Alter ≥ 18 Jahre • Je nach Teil der Studie folgende Vorgeschichte oder Status: • Histologisch bestätigtes hämatologisches Malignom mit angenommener CD20 Exprimierung • Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie oder fehlendes Ansprechen auf mindestens eine Vortherapie • Keine verfügbaren Behandlungsoptionen, die das Überleben verlängern würden (z. B. Standard Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation [SCT]) Geeignete R/R NHL Patient:innen: für Phase I und II Dosiseskalationskohorten: • Grad 13b FL; MZL (splenisch, nodal; extranodal); MCL, DLBCL; PMBCL; Richter´sche Transformation und transformiertes FL (trFL) für Phase III Expansionskohorte: • DLBCL Kohorte: Patient:innen mit DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL oder trFL und mit Rezidiv oder fehlendem Ansprechen auf mindestens zwei systemische Vortherapien (darunter mind. eine Therapie mit Anthrazyklinen sowie anti-CD20 Antikörpern) • FL-Kohorte: Patient:innen mit Grad 13a FL und mit Rezidiv oder fehlendem Ansprechen auf mindestens zwei systemische Vortherapien mit Rituximab und Alkylantien • Messbare Erkrankung, definiert als mind. eine zweidimensional messbare Läsion mit einer längsten Abmessung > 1,5 cm oder mind. eine zweidimensional messbare extranodale Läsion mit einer längsten Abmessung > 1,0cm • Möglichkeit zur Entnahme einer frischen Biopsie von einer zugänglichen Stelle, sofern die Patient:innen mehr als eine messbare Zielläsion aufweisen. Liegt keine frische Biopsie vor, sollten die letzten archivierten Tumorgewebeproben verfügbar sein • ECOG Performance Status von 0 oder 1 • Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen (nach Einschätzung der Prüfärzt:innen) • Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit einer Vortherapie müssen bis mind. Grad 1 abgeklungen sein • Adäquate Leberfunktion: Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN. Patient:innen mit dokumentierter Vorgeschichte eines Gilbert-Syndroms und für die zusätzlich zu den erhöhten Gesamtbilirubinwerten

		erhöhte indirekte Bilirubinwerte vorliegen sind zugelassen; AST/ALT ≤ 3 x ULN • Adäquate hämatologische Funktion: Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9 /L, Thrombozytenzahl ≥75 000/µL (keine Thrombozytentransfusion in den 14 Tagen vor Verabreichung von Gpt); Hämoglobin (Hb) ≥ 10.0 g/dL (6.2 mmol/L); transfusionsfrei in den 21 Tagen vor Verabreichung von Gpt. • Adäquate Nierenfunktion: Serumkreatinin ≤ 1,5 x ULN oder eine Kreatinin-Clearance (CrCl), berechnet mit der Cockroft-Gault-Formel, von ≥ 50 mL/min bei Patient:innen für die (nach Einschätzung der Prüfärzt:innen), die Serumkreatininwerte die Nierenfunktion nicht adäquat widerspiegeln • Frauen im gebärfähigen Alter mit einer negativen Serumschwangerschaft 7 Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation • Gebärfähige Frauen müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden • Zeugungsfähige Männer müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden • Negative serologische oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Testergebnisse für akute oder chronische HBV-Infektion • Negativer HCV- und HIV-Test **Ausschlusskriterien** • Unfähigkeit, die laut Protokoll vorgeschriebenen Krankenhausaufenthalte und Einschränkungen einzuhalten • Patient:innen mit CLL, Burkitt Lymphom oder lymphoplasmozytärem Lymphom • Patient:innen mit einer bekannten oder vermuteten HLH in der Vorgeschichte • Patient:innen mit einer akuten bakteriellen oder viralen Infektion oder Pilzinfektion bei Studienbeginn • Patient:innen mit einer bekannten aktiven Infektion, einer wiederaufflammenden latenten Infektion oder einer länger andauernden Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit parenteral verabreichten Antibiotika erforderte • Schwangere, Stillende, oder Patient:innen, die beabsichtigen während der Studie schwanger zu werden • Vorbehandlung mit systemischen immuntherapeutischen Wirkstoffen z. B. Radioimmunkonjugaten, Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, Zytokinen und monoklonalen Antikörpern innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nach dem was kürzer ist) vor Gpt-Infusion

		• Vorgeschichte von therapie-assoziierten immunvermittelten UE in Zusammenhang mit einer Immunochemotherapie: o Grad ≥ 3 UE (Ausnahme Grad 3 Endokrinopathie, die durch eine Ersatztherapie behandelt werden konnte) o Grad 1 2 UE die nach Therapieabbruch zu Baseline nicht abgeklungen sind • Dokumentierte Refraktärität gegenüber Obinutuzumab • Behandlung mit einer Standard-Strahlentherapie, einem Chemotherapeutikum, einer Therapie mit CAR-T oder einer Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat gegen Krebs innerhalb von 4 Wochen vor der Gpt-Infusion • Vorherige Organtransplantation • Vorherige allogene SCT • Autologe SCT innerhalb von 100 Tagen vor der Gpt-Infusion • Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte • Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf monoklonale Antikörper • Bestätigte PML in der Vorgeschichte • Aktuelles oder früheres ZNS-Lymphom • Vorgeschichte einer Erkrankung des ZNS oder einer neurodegenerativen Erkrankung • Nachweis einer schwerwiegenden und unkontrollierten Grunderkrankung, die zu einer Nichteinhaltung des Protokolls führen kann oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflusst • Große chirurgische Eingriffe oder traumatische Verletzungen < 28 Tage vor Gpt-Infusion • Patient:innen mit einem anderen invasiven Malignom in den letzten 2 Jahren (mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen und Tumoren, bei denen nach Einschätzung der Prüfärzt:innen ein Wiederauftreten als wenig wahrscheinlich eingestuft wird) • Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzerkrankungen NYHA-Klasse III/IV, Myokardinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris • Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor der Gpt-Infusion oder die Erwartung, dass ein solcher abgeschwächter Lebendimpfstoff während der Studie erforderlich ist • Behandlungen mit systemischen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 2 Wochen vor Gpt-Infusion. Eine Kortikosteroidbehandlung mit ≤ 25 mg/Tag

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Prednison oder Äquivalent waren erlaubt. Inhalative und topische Steroide waren erlaubt • Vorgeschichte von illegalem Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening • Jede andere Erkrankung, Stoffwechselstörung und physischer Untersuchungsbefund oder klinischer Laborbefund, der einen begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand liefert und mit der Verwendung des Prüfpräparats in Widerspruch gerät • Überempfindlichkeit gegenüber Dexamethason oder anderer systemische Corticosteroiden in der Vorgeschichte (gilt für DLBCL Patient:innen in der Dexamethasonkohorte, Teil III) **Rekrutierungsmethode:** Mithilfe von Zeitungs- und Radiowerbung sowie Email-Verteilern, die durch das IEC/IRB genehmigt wurden, wurden Patient:innen, die für die Rekrutierung in Frage kamen, durch Prüfärzt:innen und die überweisenden Ärzt:innen identifiziert bevor sie ihr Einverständnis zu einer Studienteilnahme gaben. **Datenerhebung und Orte der Studiendurchführung:** Die Daten wurden in einem online elektronischen Datenerfassungssystem (EDC) gesammelt. Die Daten wurden in elektronischen Dokumentationsbögen (eCRF) eingegeben. Die Studie wurde in 41 Zentren in 13 Ländern durchgeführt, Spanien (8), Frankreich (7), USA (6), Australien (3), Belgien (3), Italien (3), Polen (3), Dänemark (2), Taiwan (2), Kanada (1), Tschechische Republik (1), Finnland (1), Neuseeland (1)
4	Intervention	
4a	Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?	Im Folgenden werden detaillierte Angaben zur Intervention auf Kohorten, welche Glofitamab als Monotherapie erhielten, begrenzt. Für genauere Angaben zu Kohorten, welche Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab erhielten und im Kontext dieses Dossiers nicht weiter relevant sind, sei an dieser Stelle auf das Protkoll verwiesen. **<u>Dosis-Eskalations-Phase – Teil I und II</u>** <u>Teil I (A_1, Glofitamab Monotherapie)</u> **Prädmedikation** Alle Patient:innen erhielten Paracetamol (500–1 000 mg, oral) und ein Antihistaminikum , z. B. Diphenhydramin (50–100 mg) 30 min vor jeder Infusion mit Obinutuzumab oder Glofitamab. Zusätzlich wurde den Patient:innen 60 min vor der Gabe von Obinutuzumab sowie vor jeder Gabe von Glofitamab während der Aufdosierungs-Phase und vor den ersten beiden Gaben von

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)	Glofitamab in der Zieldosierung, eine Infusion mit Corticosteroiden (80 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis Prednison [100 mg] oder Prednisolon [100 mg] oder 20 mg Dexamethason) verabreicht. Bei guter Verträglichkeit war die Prämedikation mit Corticosteroiden in den Folgezyklen optional. Bei Patient:innen mit Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS) sollte die Prämedikation mit Corticosteroiden solange fortgeführt werden, bis kein CRS mehr auftrat. **Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt)** Obinutuzumab wurde als intravenöse Infusion mit einer einmaligen Dosis von 1 000 mg 7 Tage vor der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. **Glofitamab – Dosis-Eskalation** Glofitamab wurde im ersten Behandlungszyklus als intravenöse Infusion mit einer Anfangsdosis von 0,005 mg verabreicht. Danach erfolgte eine stufenweise Erhöhung der Dosis in den 14-tätigen Folgezyklen (Q2W) um das 3-fache bis eine Dosis von 0,405 mg erreicht wurde. Daraufhin erfolgte eine Erhöhung um das 2-fache. Die Infusionen wurden über einen Zeitraum von 4 Stunden (h) ± 15 min verabreicht. Gegebenenfalls konnte die Infusionsdauer auf bis zu 8 h verlängert werden, sofern Patient:innen infusionsbedingte Reaktionen (IRR) oder ein Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS) entwickelten oder ein erhöhtes Risiko gegenüber IRR oder CRS hatten. *Dosierungsschema – Teil I* 0,005 mg in Zyklus 1 (C1), 0,015 mg in C2, 0,045 mg C3, 0,135 mg C4, 0,405 mg C5, 0,810 mg C6 Teil II der Studie konnte initiiert werden, sobald in Teil I entweder eine Dosis von 0,810 mg erreicht wurde oder ein UE Grad ≥ 2 (oder DLT) auftrat, je nachdem was zuerst auftrat. Die Patient:innen in Teil I hatten entweder die Möglichkeit die Behandlung mit Glofitamab in der gewählten Anfangsdosierung für Teil II oder in ihrer jeweiligen höchsten erreichten Dosis für 12 Zyklen oder bis zur Progression der Erkrankung (was zuerst auftritt) fortzuführen. <u>Teil II</u> **Prädmedikation** Die Prämedikation erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. **Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt)** In allen Kohorten wurde Obinutuzumab als intravenöse Infusion mit einer einmaligen Dosis von 1 000 mg 7 Tage vor

		der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. Zudem wurden ab Protokoll Version 9 Patient:innen der Kohorte D_2 [Sub.4] eine zweite Dosis Obinutuzumab (1 000 mg) einen Tag vor der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. <u>1. Kohorten A_2, B_2, D_2, F_2 – Glofitamab Monotherapie</u> Die Patient:innen in A_2 erhielten Glofitamab als intravenöse Infusion in 14-tägigen Behandlungszyklen (Q2W) in der in Teil I ermittelten Dosis. Die Patient:innen in B_2 erhielten Glofitamab als intravenöse Infusion in 21-tägigen Behandlungszyklen (Q3W) jeweils in einer festgelegten Dosierung bis zu einer Dosis von 25 mg. Auch wenn Patient:innen der Kohorten A2 und B2 zunächst eine festgelegte Dosierung Glofitamab verabreicht wurde, konnten diese später die RP2D erhalten, sobald diese ermittelt wurde. Die Patient:innen in den Kohorten D_2 und F_2 erhielten Glofitamab als intravenöse Infusion nach folgenden Dosierungschemata: *Dosierungsschema D_2* Step-up Dosierung: • Subkohorte 1: 2.5 mg an Zyklus 1, Tag 8 (C1D8), 10 mg C1D15 und 16 mg C2D1, gefolgt von 16 mg Q3W • Subkohorte 2 & 4: 2.5 mg C1D8, 10 mg C1D15 und 30 mg C2D1, gefolgt von 30 mg Q3W *Dosierungsschema F_2* Erweiterte Step-up Dosierung: 0,5 mg C1D8, 2,5 mg C1D15, 10 mg C2D1 und 30 mg C3D1, gefolgt von 30 mg Q3W Die erste Infusion Glofitamab wurde jeweils über einen Zeitraum von 4 Stunden (h) ± 15 min verabreicht. Bei guter Verträglichkeit wurde die Infusionsdauer in den Folgezyklen auf 2 h ± 15 min reduziert. <u>2. Kohorten C_2, E_2, G_2 – Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab</u> Die Prämedikation und Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. Patient:innen der Kohorten C_2, E_2, und G_2 erhielten Glofitamab in Kombination mit Obinutzumab, welches jeweils ab C2D1 verabreicht wurde, in 21-tätigen Behandlungszyklen nach verschiedenen Dosierungsschemata. Detailliertere Angaben können dem Protokoll entnommen werden.

		Dosis-Expansions-Phase – Teil III **Prämediaktion** Die Prämedikation erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. In der Kohorte D_5 war die Verwendung von Dexamethason als Prämedikation ab Protokoll Version 10 obligat. **Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt)** In allen Kohorten wurde Obinutuzumab als intravenöse Infusion mit einer einmaligen Dosis von 1 000 mg 7 Tage vor der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. 1. Kohorten B_3, B_4, D_3, D_4 und D_5 – Glofitamab Monotherapie Die Patient:innen in den Kohorten B_3, B_4, D_3, D_4 und D_5 erhielten Glofitamab als intravenöse Infusion nach folgenden Dosierungschemata: *Dosierungsschema B_2 und B_4* 10 mg C1D8, 16 mg C2D1, gefolgt von 16 mg Q3W *Dosierungsschema D_3, D_4 und D_5* 2,5 mg C1D8, 10 mg C1D15, 30 mg C2D1, gefolgt von 30 mg Q3W Die erste Infusion Glofitamab wurde jeweils über einen Zeitraum von 4 Stunden (h) ± 15 min verabreicht. Bei guter Verträglichkeit wurde die Infusionsdauer in den Folgezyklen auf 2 h ± 15 min reduziert. 2. Kohorten C_3, C_4, E_3 und E_4 – Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab Die Prämedikation und Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. Patient:innen der Kohorten C_3, C_4, E_3 und E_4 erhielten Glofitamab in Kombination mit Obinutzumab, welches jeweils ab C2D1 verabreicht wurde, in 21-tätigen Behandlungszyklen nach verschiedenen Dosierungsschemata. Detailliertere Angaben können dem Protokoll entnommen werden. **Verabreichungsumfeld** Sämtliche Gaben von Glofitamab und Obinutuzumab wurden in einer stationären Einrichtung, die für die Verabreichung systemischer Tumortherapeutika ausgestattet ist, unter Aufsicht der Prüf:ärztinnen verabreicht. **Compliance** Die Eigenverantwortung und Compliance der Patient:innen wurde anhand von Aufzeichnungen zur Arzneimittelabgabe beurteilt. Die Prüfärzt:innen waren dafür verantwortlich, dass die Dosisverabreichung gemäß Protokollvorgaben erfolgten.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
5	Zielsetzungen	
5a	• Spezifische Studienziele und Hypothesen	**Primäres Studienziel** • Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Glofitamab verabreicht als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt) bei Patient:innen mit R/R CD20+ B-Zell NHL • Bestimmung der MTD oder OBD und DLT von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Gpt bei Patient:innen mit R/R NHL • Bestimmung der empfohlenen Dosierung und eines Verabreichungsschemas von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Gpt • Evaluierung der Wirksamkeit von Glofitamab als Monotherapie nach Gpt bei Patient:innen mit DLBCL (R/R DLBCL, HGBCL, PMBCL, trFL und R/R FL) bemessen anhand der durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) beurteilten kompletten Ansprechrate gemäß Lugano-Kriterien (Lugano Klassifikation, Cheson et al. 2014) **Sekundäre Studienziele** • Nachweis der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Gpt • Vorläufige Bewertung der antitumoralen Aktivität von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Gpt bei Patient:innen mit R/R NHL • Bewertung des Auftretens von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Glofitamab • Bewertung pharmakodynamischer Biomarker, einschließlich (aber nicht nur) des Anteils von B- und T-Zellen im Tumorgewebe und dem Aktivierungsstatus der T-Zellen bei einer Untergruppe der Patient:innen • Für Teil III: Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome, Funktion und HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS **Explorative Studienziele** • Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab (nach Gpt) und pharmakodynamischer Biomarkern, inkl. löslichen Mediatoren, Anzahl peripherer B- und T-Zellen und T-Zell-Aktivierungsstatus • Vorläufige Beurteilung der Tumorlast und/oder biologischer Marker, die Prädiktoren für die Sicherheit und die antitumorale Aktivität von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab sein könnten wie beispielsweise Minimale Resterkrankung (MRD),

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		immunmodulierende phänotypische Marker und lösliche Mediatoren • Beurteilung der antitumoralen Aktivität bei wiederholter Behandlung mit Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab bei Patient:innen, die ein objektives Ansprechen (CR, PR oder SD) erreichten und die anschließend eine Progression der Erkrankung oder ein Rezidiv erlitten • Vorläufige Beurteilung der Wirksamkeit von Tocilizumab bzgl. der Linderung der Symptome schwerer CRS nach der Behandlung mit Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab • Für Teil III: Beurteilung behandlungsbezogener Symptome mittels PRO-CTCAE • Für Teil III, DLBCL Dexamethason Kohorte: Beurteilung der Häufigkeit und Schwere von CRS nach Prämedikation mit Dexamethason zusätzlich zur Obinutuzumab Vorbehandlung
6	Zielkriterien	
6a	• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	**Primäre Wirksamkeitsmessgrößen** • CR-Rate bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Lugano Klassifikation, Cheson et al. 2014) **Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen** • CR-Rate bewertet durch den/die Prüfärzt:in (INV) gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) • CR-Rate bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2007) • ORR (definiert als PR oder CR) bewertet durch INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) • ORR (definiert als PR oder CR) bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2007) • DOR bewertet durch IRC und gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) • DOCR bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) • PFS bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) • OS • TFCR bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) • TFOR bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) <u>Für Teil III</u>

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Veränderung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion und HRQoL erhoben mit EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline • Veränderungen der krankheitsbezogenen Symptome erhoben mit FACT-LymS im Vergleich zu Baseline **EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS** Die Erhebung der HRQoL erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30 v.3.0 Fragebogen und der 15-Item FACT-LymS Subskala. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und aussagekräftiger Fragebogen, der von den Patient:innen selbst ausgefüllt wird (Aaronson et al. 1993). Er besteht aus 30 Fragen und beurteilt fünf Patientendomänen (physisch, emotional, Rollenfunktion, kognitiv, sozial), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), den globalen Gesundheitszustand/die Lebensqualität (GHS/QoL) und sechs Einzelitems (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Jeder Score wird auf eine Skala zwischen 0 und 100 transformiert. Höhere Werte für die fünf Domänen und GHS/QoL stehen für eine bessere HRQoL. Höhere Werte für die Symptomskalen und die Einzelitems spiegeln eine geringe Lebensqualität wider. Die FACT- Lymphom Skala (FACT-LymS) ist ein valider und verlässlicher Fragebogen, der aus 15 Items besteht und zur Beurteilung der HRQoL von NHL Patient:innen entwickelt wurde (Hlubocky et al. 2013). Die FACT-LymS beurteilt Veränderungen im Vergleich zu Baseline bzgl. B-Symptomen und den Einfluss auf die HRQoL aufgrund von Symptomverschlechterung oder –verbesserung und Behandlungstoxizität. Höhere Werte des FACT-LymS stehen für eine höhere HRQoL. Die PRO Analysen wurden für die Tei III Expansionskohorten (B_3: 10/16 mg, B_4: 10/16 mg, D_3: 2,5/10/30 mg und D_5: 2,5/10/30 mg) durchgeführt. Ausgewertet wurden Patient:innen für die eine Baselineerhebung und mindestens eine Erhebung auf der PRO Skala nach Baseline hatten. Der Fokus der Ergebnisse lag auf Patient:innen mit R/R DLBCL in Kohorte D_3 und D_5. **Sonstige Messgrößen** <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> • Inzidenz und Art der DLT bei i.v. Verabreichung von Glofitamab als Monotherapie • Inzidenz und Art der DLT bei i.v. Verabreichung von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Inzidenz, Art und Schweregrad aller UE • Inzidenz der Bildung von ADA und Ereignisse im Zusammenhang mit Ablagerung und Aktivierung von Immunkomplexen • Inzidenz von CRS und IRR gemäß den Bewertungskriterien nach Lee (2014) • Veränderungen klinischer Laborwerte: hämatologische und biochemische Testergebnisse, Urinanalyse und Koagulationsparameter • Veränderungen der Vitalzeichen, inkl. systolischem und diastolischem Blutdruck, respiratorischer Rate, Puls und Körpertemperatur sowie körperlicher Untersuchung einschließlich ECOG Status • Inzidenz von EKG Abnormalitäten <u>Pharmakokinetik</u> Folgende PK-Parameter wurden aus den Serum-Konzentrations-Zeit-Profilen nach Verabreichung von Glofitamab abgeleitet, sofern die Daten dies zuließen: • Gesamtexposition (AUC) • Maximale Serumkonzentration (C_{max}) • Minimale Serumkonzentration (C_{min}) • Clearance (Cl) Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) und Halbwertszeit ($t_{1/2}$) <u>Biomarker</u> • Bestimmung des Tumor Subtyps (z. B. ABC/GBC) zu Baseline aus archiviertem Material • Bestimmung der MRD • Für Teil III: Veränderung der behandlungsbezogenen Symptome PRO-CTCAE im Vergleich zu Baseline
7	Fallzahl	
7a	• Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für Teil I und II wurde ein Minimum von 15 und ein Maximum von etwa 220 auswertbaren Patient:innen erwartet. Eine Schätzung des Stichprobenumfangs erfolgte auf Basis folgender Kriterien (alle müssen erreicht sein): • Mindestens 15 Patient:innen wurden insgesamt rekrutiert • Mindestens 6 Patient:innen mit annähernd, der in Teil II ermittelten MTD-Dosis, wurden rekrutiert

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		(annähernd ist definiert als Abweichung vom MTD von 20 %) • Die Wahrscheinlichkeit, dass die MTD Dosis innerhalb des Toxizitätsintervalls liegt, liegt bei über 40 % Diese Kriterien wurden mit Hilfe von Computersimulationen für verschiedene Toxizitätsszenarien mit vordefinierten operativen Merkmalen berechnet. Die Stichprobengröße der Expansionskohorte – Teil III beinhaltete: • Zwei Kohorten mit bis zu 100 Patient:innen mit R/R DLBCL, darin beinhaltet waren in etwa 20 Patient:innen mit PMBCL oder trFL • Zwei Kohorten mit ca. 80 Patient:innen mit R/R FL. Das Dosierungsschema hierfür wurden in Teil II festgelegt Für die Kombinationstherapie-Expansions-Kohorte waren folgende Stichprobengrößen geplant: • Eine Kohorte mit ca. 40 Patient:innen mit R/R DLBCL, darin beinhaltet waren ca. 10 Patient:innen mit PMBCL oder DLBCL entwickelt aus FL. Das Dosierungsschema hierfür wurde in Teil II festgelegt • Eine Kohorte mit ca. 80 R/R FL Patient:innen. Das Dosierungsschema hierfür wurde in Teil II festgelegt Die Überlegungen zur Bestimmung der Stichprobengröße basieren auf folgender Hypothese (Signifikanzniveau: 5 %): H0: CR-Rate = 20 % versus H1: CR-Rate ≠ 20 % Bei einer Stichprobengröße von 100 Patient:innen liegt die Power einen Anstieg der CR-Rate von 20 % auf 35 % aufzudecken bei 92 %. Bei einer Analyse mit 80 Patient:innen liegt die Power eine Steigerung der CR-Rate von 20 % auf 35 % aufzudecken bei 85 %.
7b	• Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Unverbindliche Interimsanalysen zu Sicherheit und Futility können in jeder Expansionskohorte in Teil III durchgeführt werden. Zur Durchführung der ersten Interimsanalyse wurde eine Anzahl von ca. 15 Patient:innen pro Behandlungskohorte, bei denen eine Evaluierung des Ansprechens vorliegt, festgesetzt. Zur Durchführung weiterer Analysen wurde eine Anzahl von ca. 40 Patient:innen pro Behandlungskohorte, bei denen eine Evaluierung des Ansprechens vorliegt, festgesetzt. Vor jeder möglichen Interimsanalyse beurteilt ein internes Monitoringkomitee (IMC) die Daten zum Ansprechen und entscheidet darüber, ob die Rekrutierung in den Subgruppen aufgrund von Futility frühzeitig beendet werden kann. Während der Expansions-Phase (Teil III) werden prädiktive und/oder A-posteriori-Wahrscheinlichkeits Methoden angewandt, um die Wirksamkeitsendpunkte gemäß Lugano Klassifikation (Cheson et al. 2014) mit Daten aus historischen

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Kontrollen mittels des Designs nach Lee und Liu (2008) zu vergleichen. Die Entscheidungsregeln für eine Interimsanalyse für jede Kohorte basieren auf prädiktiver Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis. Die zum Zeitpunkt der Analyse aktuellsten, verfügbaren Daten bezüglich der Wirksamkeit von Therapien bei vergleichbaren Patient:innen werden als historische Kontrolle für den Vergleich verwendet. Mögliche Datenquellen hierfür können Publikationen, RWE Daten oder andere zuverlässige Daten zur Wirksamkeit aus anderen Studien mit ähnlicher Patientenpopulation sein. Zusätzliche Analysen können durchgeführt werden, die die frühzeitige Beendigung der Rekrutierung aufgrund von beobachteter Toxizität steuern sollen.
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie. Die Patient:innen wurden gemäß der Reihenfolge ihrer Rekrutierung den Dosis-Kohorten zugeordnet: • Für die Teile I und II ist der Sponsor für Zuweisung der Patientennummern verantwortlich. Der Sponsor behielt sich das Recht vor, vor Beginn von Teil III der Studie auf IxRS zu wechseln • In Teil I und II sind die Prüfstellen verpflichtet, den Sponsor über geplante Screening-Bewertungen zu informieren, um die Rekrutierung zu steuern. In Teil III der Studie erfolgt die Rekrutierung kompetitiv und IxRS gesteuert Patient:innen, die bereits eine Studienmedikation erhalten haben, durften unter keinen Umständen erneut in die Studie aufgenommen werden und eine neue Teilnehmernummer zugewiesen bekommen.
9	Verblindung	
9a	• Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Verblindung** Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der	Die kleinste Analyseeinheit sind Patient:innen.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden	
11a	• Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten	Für alle kontinuierlichen Variablen wurden deskriptive Statistiken berechnet (z. B.: Anzahl der nicht-fehlenden Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum). Für alle kategoriellen Variablen wurden die Häufigkeit und der prozentuale Anteil bestimmt. Alle Analysen erfolgten getrennt nach Studienteil, Kohorte und geplantem Dosislevel. **Wirksamkeitsanalyse** Die Wirksamkeitsanalysen wurden, falls nicht anders angegeben, für die Population mit bewertbarer Wirksamkeit (Efficacy-Evaluable Population) durchgeführt. Die Analysen erfolgen getrennt nach Dosis und Studienteil. <u>Primäre Endpunkte</u> Der primäre Endpunkt CR (bewertet durch IRC) wird in der Effektivitätspopulation analysiert. Patient:innen mit fehlender oder keiner PET-CT Response-Beurteilung werden als Non-Responder gewertet. Der Vergleich von CR zwischen der Effektivitätspopulation und historischen Kontrollen wurden mittels eines exakten zweiseitigen Binomialtests mit α= 0,05 durchgeführt. Es wurde eine CR-Rate von 20 % bei den historischen Kontrollen der R/R DLBCL Kohorte verwendet. Daraus ergab sich folgende Hypothese: H0: CR-Rate=20 % versus H1: CR-Rate≠ 20 %, Für Patient:innen mit R/R FL wird basierend auf den historischen Kontrollen eine CR-Rate von 14 % angenommen. Daraus ergibt sich folgende Hypothese: H0: CR-Rate= 14 % versus H1: CR-Rate ≠ 14 % Bei einer Stichprobengröße von 100 Patient:innen kann ein Anstieg der CR-Rate von 20 % auf 35 % mit einer Power von 92 % aufgedeckt werden. Die primäre Analyse wurde mit 80-100 Patient:innen durchgeführt. Eine Analyse mit 80 Patient:innen kann einen Anstieg der CR-Rate von 20 % auf 35 % mit einer Power von 85 % aufdecken. Zusätzlich wurden die exakten 95 %-KIs für die CR-Rate basierend auf der Wilson Methode ermittelt. <u>Sekundäre Endpunkte</u> <u>Sekundäre Response Endpunkte</u> • CR-Rate, definiert als Anteil der Patient:innen deren beste OR ein CR gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et

		al. 2014) war, bestimmt durch INV: exaktes 95 %-KI mittels Wilson Methode • CR-Rate, definiert als Anteil der Patient:innen, deren beste OR ein CR gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2007) war, bestimmt durch IRC: exaktes 95 %-KI mittels Wilson Methode • ORR, definiert als Anteil der Patient:innen deren beste OR ein CR oder PR gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2007) war, bestimmt durch IRC: exaktes 95 %-KI mittels Wilson Methode • OR-Rate, definiert als Anteil der Patient:innen deren beste OR ein CR oder PR gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) war, bestimmt durch INV: exaktes 95 %-KI mittels Wilson Methode • OR-Rate, definiert als Anteil der Patient:innen deren beste OR ein CR oder PR gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) war, bestimmt durch IRC: exaktes 95 %-KI mittels Wilson Methode <u>Sekundäre Time-To-Event Enpunkte</u> Die sekundäre Time-To-Event Endpunkte, d. h. Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses, wurden nur für die Teil III Dosis-Expansions-Kohorte D_3 (2,5/10/30 mg) und die Teil II Kohorte mit einer 2,5/10/30 mg Dosierung (D_2 Subkohorte 2), sowie Kohorten mit geringerer Dosierung und einer Zieldosis ≥ 10 mg und einer fixen Dosis oder mit Dosis-Erhöhung (10 mg, 16 mg, 25 mg, 10/16 mg und 2,5/10/16 mg) durchgeführt. • DOCR wurde als Zeit vom ersten Auftreten eines CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem was früher eintrat) definiert. DOCR wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) bestimmt. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden an den Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten dargestellt. Das 95 %-KI für den Median wurde mittels der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. • DOR wurde als Zeit vom ersten Auftreten eines PR oder CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem was früher eintrat) definiert. DOR wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) bestimmt. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden zu den Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten dargestellt. Das 95 %-KI für den Median wurde mittels der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. • PFS wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem was früher auftrat) definiert. PFS wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) bestimmt. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden dargestellt. Die Brookmeyer-Crowley Methode wurde zur Berechnung des 95 %-

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		KI des Medians für PFS verwendet. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden PFS nach 6 Monaten und 1 Jahr zusammen mit dem Standardfehler und dem zugehörigen 95 %-KI, basierend auf der Greenwood Formel, bestimmt. • OS wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum Tag des Todes, unabhängig von der Ursache, definiert. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden dargestellt. Die Brookmeyer-Crowley Methode wurde zur Berechnung des 95 %-KI des Medians für OS verwendet. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden OS nach 6 Monaten und 1 Jahr zusammen mit dem Standardfehler und dem zugehörigen 95 %-KI basierend auf der Greenwood Formel bestimmt. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Besuchs zensiert. OS wurde in der ITT-Population erhoben. Im Fall eines fehlenden Datums des Behandlungsbeginns wurde das Datum der Einverständniserklärung verwendet. • TFCR wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zur ersten CR definiert. Die Erhebung der TFCR basierte auf der Bewertung der PET-CT Scans durch das IRC oder den INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014). Die kumulative Inzidenz der konkurrierenden Risiken wurde verwendet um die TFCR zu schätzen. Patient:innen, die verstarben, einen Progress erlitten oder vor Erreichen eines CR ausschieden, wurden als konkurrierendes Risiko behandelt. • TFOR wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum ersten Ansprechen definiert. Die TFOR wurde basierend auf der Bewertung des PET-CT Scans durch das IRC und den INV gemäß Lugano-Kriterien (Cheson et al. 2014) erhoben. Kumulative Inzidenzen von konkurrierenden Risiken wurden vewendet um TFOR zu schätzen. Patient:innen, die verstarben, einen Progress erlitten oder vor Erreichen einer Response ausschieden, wurden als konkurrierendes Risiko behandelt.
11b	• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	**Sensitivitätsanalyse** Da mehr als 5 % der Patient:innen die Studie aufgrund einer NALT abbrachen, wurde eine ereignisfreie Survivalanalyse mit Progression, NALT und Tod als Ereignisse für die primären Effektivitätspopulation Kohorte D3 durchgeführt. **Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen wurden nur für den primären Endpunkt (CR-Rate beurteilt durch IRC und INV) in der primären Effektivitätspopulation Kohorte D3 durchgeführt. Es wurden Forest Plots erstellt, die den Anteil der CRs zusammen mit 95 %-KI für jede Subgruppe (z. B. demographische Daten, CAR-T, NHL Subtyp bei Studieneinschluss, Rückfall und Refraktärstatus) zeigten. Diese Subgruppenanalysen wurden

		nicht für Multiplizität adjustiert. Es handelte sich um explorative Analysen. Folgende Subgruppen wurden untersucht: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch/Latino, nicht-hispanisch/Latino, keine Angabe/unbekannt) • Ethnie (weiß, schwarz/afrikanisch-amerikanisch, asiatisch, amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/anderer Pazifikinsulaner, unbekannt) • BMI (in Quartilen) • ECOG-PS (0, 1) • Vorherige Therapielinien (≤ 2, ≥ 3) • Ursprungszelle (GCB, ABC, non-GCB) • NHL Typ (PMBCL, trFL, DLBCL, HGBCL) • Double-Hit-Lymphom (DHL) (ja, nein) • Doppel refraktär für R/R FL (ja, nein) • Post autologe Stammzelltransplantation (ja, nein) • Double Expressor (ja, nein) • IPI Score (0, 1, 2, 3, 4, 5) • Refraktärität gegenüber letzter Therapielinie (refraktär, Rückfall, unbekannt, nicht vorhanden) • Rückfall oder refraktär nach irgendeiner vorherigen Anti-CD20 Therapie (refraktär, Rückfall, unbekannt, nicht vorhanden) • Zeit seit letzter Anti-CD20 Therapie (≤ 3 Monate, > 3 Monate) **Imputation fehlender Daten** Patient:innen, die keine Dokumentation der Krankheitsprogression hatten oder die verstarben, wurden für PFS mit dem Datum der letzten Response-Beurteilung (körperliche Untersuchung, CT oder PET-CT) zensiert. Falls nach Baseline keine Beurteilungen durchgeführt wurden, wurden diese Patient:innen für die Erhebung des PFS zum Zeitpunkt der Registrierung, falls kein Startdatum der Behandlung vorlag, zensiert. Patient:innen, für die kein Tod dokumentiert wurde, wurden für OS zum Zeitpunkt des zuletzt bekannten Tags, an dem sie am Leben waren, zensiert. Für Patient:innen, für die keine Beurteilung des Ansprechens (unabhängig vom Grund) vorlag, wurde angenommen, dass sie Non-Responder waren. **Statistische Software** Pharmakokinetische Parameter wurden mit der Software Phoenix® WinNonlin® 8.3.4 berechnet.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Resultate		
12	Patientenfluss	
12a	• Patientenfluss durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (Diagramm siehe unten)	Das Flow-Chart ist unterhalb der Tabelle zu finden.
12b	• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen	656 Patient:innen in den Glofitamab Monotherapiekohorten wurden im Rahmen der Studie gescreent. 148 Patient:innen wurden nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen. Es fand keine Randomisierung statt, da es sich um eine offene Studie handelt. Somit wurden 508 Patient:innen bis zum CCOD in die Studie aufgenommen. 503 Patient:innen wurden mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Gpt oder Glofitamab) behandelt. R/R NHL Patient:innen • Festgelegte Dosierung < 0,60 mg, Kohorten A1, A2: N=34 • Festgelegte Dosierung ≥ 0,60 mg, Kohorten A2, B2, B3, B4: N=155 • Step-up Dosierung 2,5/10/30 mg, Kohorten D2[Sub. 2], D3, D4, D5: N=236 • Festgelegte und Step-up Dosierung ≥ 0,60 mg, Kohorten A2, B2, B3, B4, D2[Sub. 1, 2, 4], D3, D4, D5, F2: N=469 R/R DLBCL Patient:innen • Festgelegte und Step-up Dosierung ≥ 0,60 mg, Kohorten A2, B2, B3, B4, D2 [Sub. 1, 2, 4], D3, D4, D5, F2: N=287 • Step-up Dosierung 2,5/10/30 mg, Primäre Sicherheitskohorten D2[Sub. 2], D3, D5: N=154 • Step-up Dosierung 2,5/10/30 mg, Primäre Wirksamkeitskohorte D3: N=107 Fälschlicherweise wurde jeweils ein:e R/F FL Patient:in in die R/R DLBCL D3-Kohorte bzw. D5-Kohorte eingeschlossen. Das ursprüngliche Protokoll vom 21. Juli 2016 (Version 1) wurde insgesamt zehnmal ergänzt. Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: **Amendment 1 - Protokoll Version 2 (05. Oktober 2016)** In Teil I wurde eine Fix-Dosis von 0,810 mg (flat dose) als Grenzwert eingeführt um sicher zu gehen, dass die multiple

		Patientenkohorte (Teil II) nahe zur angenommenen therapeutischen Dosis von 110 mg eingeschlossen werden. Teil II sollte initiiert werden, wenn entweder eine Fix-Dosis (flate dose) von 0,810 (0,405 mg x 2) mg erreicht wurde oder eine Toxizität durch Glofitamab auftrat (je nachdem was zuerst eintrat). **Amendment 2 - Protokoll Version 3 (24. Mai 2017)** Beurteilungen des Tumors (FDG-PET und diagnostische CT Scans) an Woche 6 (Zyklus 3) wurden aufgenommen. Diese zusätzlichen Beurteilungen wurden durch Daten gestützt, die ein großes Potenzial für ein positives Ansprechen vor Behandlungswoche 12 zeigten. **Amendment 3 - Protokoll Version 4 (29. September 2017)** Entfernung des Einschlusskriteriums 10: "Zum Zeitpunkt des Screenings muss die Anzahl der peripheren B-Zellen unter 500 Zellen/ µL liegen". Entfernung des Zyklus 1/Tag 8 RO7082859 (Glofitamab) Dosis/Infusion. **Amendment 4 - Protocol Version 5 (8. März 2018)** Dosis-Eskalation- und Expansions-Kohorten wurden in die Studie eingeschlossen, um die Sicherheit, PK und vorläufige Anti-Tumoraktivität von Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab nach einer Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt) zu beurteilen. Ein Q3W Behandlungsplan sollte für neu eingeschlossene Patient:innen der Eskalations- und Expansionkohorten, die Glofitamab entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab erhielten, untersucht werden. **Amendment 5 - Protokoll Version 6 (8. August 2018)** Das Studiendesign wurde angepasst, um zusätzliche Daten zur Sicherheit, PK und klinischen Aktivität zu erhalten. Basierend auf der klinischen Aktivität, die in dieser Studie beobachtet wurde, wie komplettes Ansprechen (4/45 Patient:innen bis zum 18. Mai 2018) und teilweises Ansprechen (14/45 Patient:innen bis zum 18. Mai 2018) bei Patient:innen mit indolentem sowie aggressivem R/R NHL, wurde die Expansions-Phase angepasst, um die klinische Aktivität von Glofitamab in der R/R follikularen NHL und R/R DLBCL Kohorte zu beurteilen und zu bestätigen. Zusätzlich wurde die Beurteilung von Patient Reported Outcomes (PRO) in der Expansionskohorte eingefügt. **Amendment 6 - Protokoll Version 7 (2. April 2019)** Bei dem Amendment des Protokolls wurden die Richtlinien des Sicherheitsmanagements für Glofitamab aktualisiert und die Studie um eine einarmige Monotherapie-Kohorte zur Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Glofitamab bei Verabreichung mit der Phase III Formulierung in einer Subgruppe von Patient:innen mit R/R NHL erweitert.

		Amendment 7 - Protokoll Version 8 (6. August 2019) Das Protokoll Version 6 wurde am 2. April zu Version 7 geändert. Allerdings wurde Version 7 nur an die Gesundheitsbehörde in den Vereinigten Staaten gegeben. Version 7 wurde darauf hin zu Version 8 für die globale Freigabe. Daher enthält dieses Amendment alle Überarbeitungen der Version 7 und Version 8. Die Risikobeschreibung für das Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS) wurde aktualisiert, um Faktoren aufzunehmen, die das Risiko eines schweren CRS erhöhen könnten. Die Richtlinien des CRS Managements bzgl. der Infusion von Glotifamab und dem Einsatz von Tocilizumab und Dexamthason wurden aktualisiert. Die Untersuchung der Step-up Dosierung im Zyklus 1 wurde als zusätzliche Sicherheitmaßnahme für CSR eingeführt Die Responsekriterien für ein malignes Lymphom wurden gemäß der üblichen Lugano Klassifikation (anstelle der modifizierten Lugano Klassifikation) überarbeitet. **Amendment 8 - Protokoll Version 9 (22. Mai 2020)** Protokoll Version 8 wurde um folgende Aktualisierungen zu ergänzt: eine initiale Behandlungsperiode von 12 Zyklen mit Glofitamab und eine zusätzliche Response-Beurteilung in Zyklus 9, neue Behandlungskohorten mit erweiterter Step-up Dosierung und doppelter Vorbehandlung mit Obinutuzumab (dGpt) vor der ersten Glofitamab Dosis, Verringerung der vorgeschriebenen Hospitalisierung auf 24 h in Zyklus 1 und die Vorbehandlung mit Corticosteroiden in späteren Zyklen. **Amendment 8 - Protokoll Version 9, Frankreich (19. Mai 2020)** Das Protokoll wurde ergänzt, um sowohl die geplanten Dosierungen für die Step-up Dosierung in Zyklus 1 als auch die Dosierungsbereiche für die geplante erweiterte Step-up Dosierung darzustellen. **Amendment 9 - Protokoll Version 10 (24. Dezember 2020)** Das Protokoll wurde ergänzt, um die notwendige Hospitalierung mit Step-up Dosierung zu verringern, Phase I /II zu reklassifizieren, damit die Gesamtstudiengröße und der Zweck von Teil III der Studie wiedergespiegelt wird, um eine neue Expansionskohorte bei Patient:innen mi R/R DLBCL, die Dexamethason als Vormedikation erhalten, aufzunehmen und um Dexamethason als mögliche Vormedikation für alle Patient:innen zuzulassen. **Amendment 9 - Protokoll Version 10, USA (10. März 2021)** Das Protokoll NP30179 wurde gemäß dem FDA Review ergänzt, um die notwendige Hospitalisierung, die für Patient:innen mit Step-up Dosierung notwendig ist, anzupassen.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Amendment 9 - Protokoll Version 10, Frankreich (5. Januar 2021) Das Protokoll NP30179 (Frankreich) wurde ergänzt, um es mit dem globalen Studienprotokoll NP30179 v10 in Einklang zu bringen. **Amendment 10 - Protokoll Version 11 (27. Mai 2021)** Das Protokoll wurde ergänzt, um es mit der Glofitamab Prüferinformation v6 in Einklang zu bringen. Die Ergänzung umfasst neue Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie eine Aktualisierung der identifizierten und potentiellen Risiken im Zusammenhang im Glofitamb. Des Weiteren wurden Empfehlungen bzgl. SARS-CoV-2 Impfstoffen ergänzt und die Handlungsleitinien des Zytokin-Freisetzungs-Syndroms wurden in eine Tabelle zusammengefasst. Achtung, diese Protokollversion wurde nur teilweise global umgesetzt, da gemäß des CCOD, dieser CSR auf Protokoll v10 basiert. **Amendment 10 - Protokoll Version 11 Frankreich (3. Juni 2021)** Das Protokoll NP30179 (Frankreich) wurde ergänzt, um es mit dem globalen Studienprotokoll NP30179 v11 in Einklang zu bringen.
13	Aufnahme / Rekrutierung	
13a	• Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des:r ersten Patient:in: 14. Februar 2017 CCOD: 15. Juni 2022
13b	• Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie.
a: nach TREND 2004.		

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

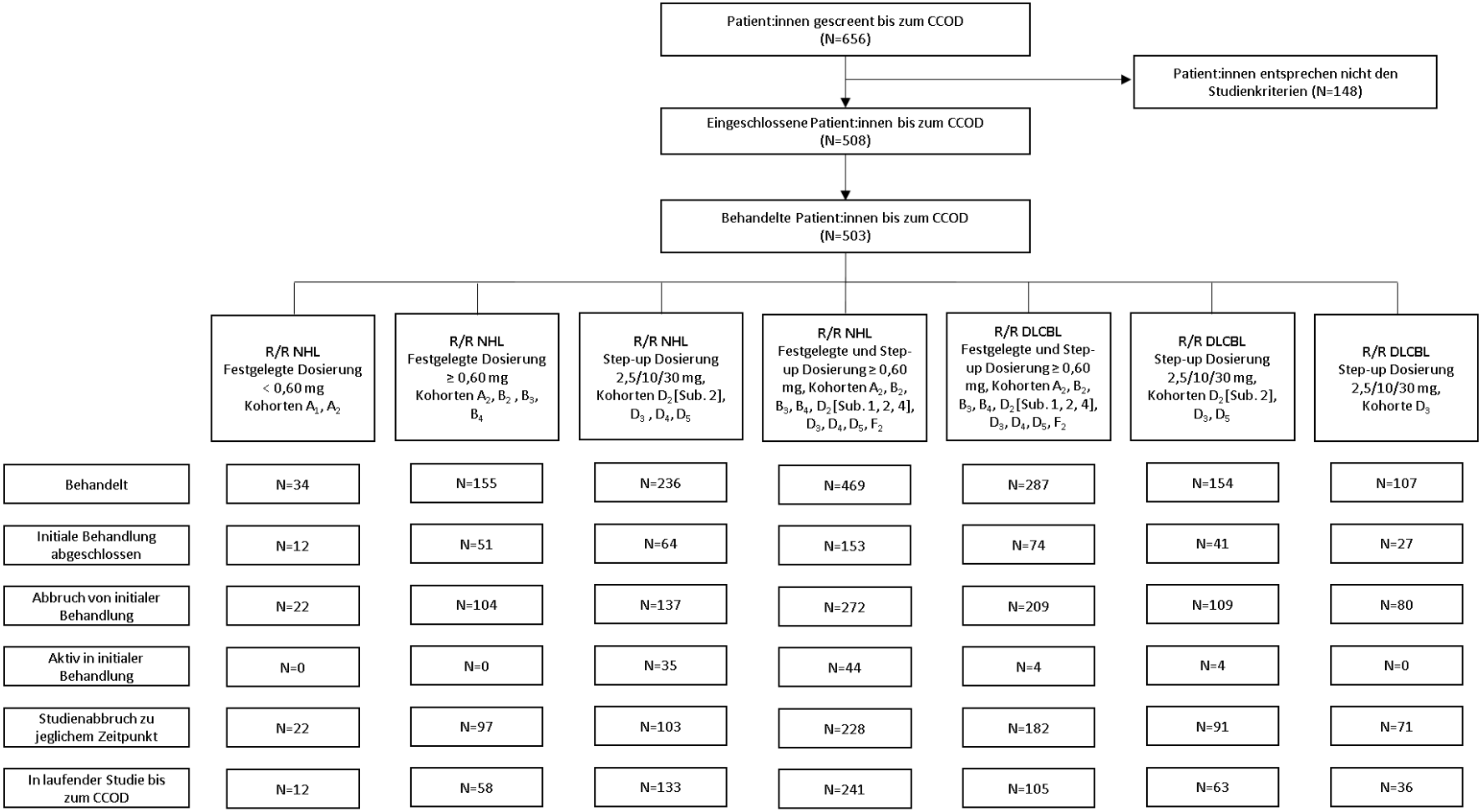

Abbildung 4-6: Patientenfluss NP30179 (Datenschnitt 15. Juni 2022)

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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für NP30179

Studie: NP30179

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Update Interim CSR Study NP30179, A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination with Obinutuzumab Administered after a Fixed, Single Dose Pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva/Gazyvaro) in Patients with Relapsed/ Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Report No. 1114923, October, 2022	CSR
Protokoll NP30179 (NCT02500407), Version 12, 11. März 2021	CTP
Statistischer Analyse Plan NP30179 (NCT02500407) Version 2, 21. Mai 2021	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NP30179 ist eine offene Studie.
CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NP30179 ist eine offene Studie.
CSR, CTP

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet.
CSR, CTP, SAP

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. CSR

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet.
CSR, CTP, SAP

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des PFS wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. CSR

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Tumoransprechens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der jeweiligen PRO-Population durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der jeweiligen PRO-Population durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der FACT-Lym Subskala

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym Subskala) wurde vom Patienten berichtet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der FACT-Lym Subskala wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der zugehörigen PRO-Population durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet.
CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Verträglichkeitspopulation.
Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt..
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost to follow up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.