

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	66
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	70
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	73
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	73

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	73
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	73
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	74
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	74
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	77
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	77
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	78
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	81
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	81
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	84
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	87
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	88
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	90
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	90
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.1.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.1.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.1.4	Komplettes Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	115
4.3.2.3.3.1.5	Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen.....	119
4.3.2.3.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym – weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	136
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	137
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	137
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	138

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	144
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	144
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	144
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	145
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	145
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	145
4.6	Referenzliste.....	147
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		152
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		156
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		159
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		160
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		179
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		221
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		230

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	17
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	18
Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab	21
Tabelle 4-4: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte.....	23
Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-7: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab	43
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70

Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	72
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	72
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	75
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	76
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	76
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	78
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	84
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-36: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	91
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-39: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-40: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-41: Behandlungsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-42: Folgetherapien der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen	99
Tabelle 4-43: Disposition der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	104
Tabelle 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	105
Tabelle 4-48: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS (primäre Definition) gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	108
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-51: Ergebnisse für ORR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	111
Tabelle 4-52: Ergebnisse für DOR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	112
Tabelle 4-53: Ergebnisse für TTR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	114
Tabelle 4-54: Operationalisierung von CR – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-55: Ergebnisse für CR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	116
Tabelle 4-56: Ergebnisse für DoCR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	116
Tabelle 4-57: Ergebnisse für TTCR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS).....	119
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	120
Tabelle 4-60: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	122
Tabelle 4-61: Operationalisierung von FACT-Lym – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten zu FACT-Lym aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	125
Tabelle 4-63: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym (Gesamt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	127
Tabelle 4-64: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	127
Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-G aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	128
Tabelle 4-66: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym TOI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	129
Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	133

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	134
Tabelle 4-69: Ergebnisse für UESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	135
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien	137
Tabelle 4-71: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte.....	139
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	144
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GCT3013-01.....	180
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GCT3013-04.....	202
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien GCT3013-01 sowie GCT3013-04.....	222

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	70
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie GCT3013-01 (FAS)	106
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie GCT3013-04 (FAS)	106
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC nach primärer PFS-Definition in der Studie GCT3013-01 (FAS).....	109
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC nach primärer PFS-Definition in der Studie GCT3013-04 (FAS).....	109
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für DOR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-01 (FAS)	113
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für DOR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-04 (FAS)	114
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-01 (FAS)	118
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-04 (FAS)	118
Abbildung 14: Verlaufskurve für EQ-5D-VAS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)	123
Abbildung 15: Verlaufskurve für FACT-Lym (Gesamt) (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set).....	131
Abbildung 16: Verlaufskurve für FACT-LymS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)	131
Abbildung 17: Verlaufskurve für FACT-G (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)	132
Abbildung 18: Verlaufskurve für FACT-Lym TOI (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)	132
Abbildung 19: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-01 (aNHL-Kohorte).....	201
Abbildung 20: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-04.....	220

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(a/i)NHL	(Aggressives/Indolentes) Non-Hodgkin-Lymphom
ABC	Activated B-Cell
ADA	Anti-Drug-Antibody
allo	Allogen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
auto	Autolog
<i>BCL/BCL</i>	B-Zell-Lymphom (Gen/Protein) (B-Cell Lymphoma)
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BR	Bendamustin + Rituximab
BTKi	Bruton's Tyrosine-Kinase-Inhibitor
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
C _{max}	Maximale Konzentration (Maximum Concentration)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRR	Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (Circulating Tumor DNA)
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DoCR	Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels Fragebogen
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FAS	Full Analysis Set
FDG	Fluorodeoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GCB	Germinal Center B-Cell
HCV	Hepatitis C Virus
HDT	Hochdosistherapie
HGBCL	Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IAS	Immunogenitäts Analysis Set
ICANS	Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICF	Einwilligungserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPI	Internationaler prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Review Komitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
IUD	Intrauterinpeessar
IUS	Intrauterinsystem
KI/CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KM	Kaplan-Meier
LBCL	Großzelliges B-Zell-Lymphom (Large B-Cell Lymphoma)
LOD	Nachweisgrenze (Limit of Detection)
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
mAb	Monoklonaler Antikörper
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
mRES	Modifiziertes Response Evaluable Set
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
<i>MYC</i>	Myelocytomatose-Onkogen (Gen)
MZL	Marginalzonenlymphom
NCT	National Clinical Trial
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NYHA	New York Heart Association
ORR	Gesamtansprechrade (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzelle (Peripheral Blood Mononuclear Cell)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinosid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Abkürzung	Bedeutung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Pola-BR	Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PP	Per Protokoll
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Term
QTcF	Korrigiertes QT-Intervall nach Fridericia (QT-Interval as Corrected by Fridericia's Formula)
r/r	Rezidivierend oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RES	Response Evaluable Set
R-GemOx	Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
S	Milz (Spleen)
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit (Elimination Half-Life)
Tafa-Len	Tafasitamab + Lenalidomid
t_{max}	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (Time to Reach C_{max})
TOI	Trial Outcome Index
Topo	Topoisomerase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCR	Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response)
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Therapy)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab bewertet werden. Epcoritamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Bei Epcoritamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Bestätigung des Orphan-Drug-Status durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erfolgte am 21. Juli 2023. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Jahresumsatzschwelle von 30 Millionen Euro keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Evidence-Based Medicine Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Dabei wurde für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (<https://classic.clinicaltrials.gov/>), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<https://trialsearch.who.int/>) und im European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Darüber hinaus wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>), dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) (www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/) sowie auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine Suche nach Studien

durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden, um zu prüfen, ob weitere bzw. neuere Ergebnisse zur Verfügung stehen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	E3	Therapie oder Behandlung abweichend von der jeweiligen Fachinformation	A3	Epcoritamab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a .	E7	<ul style="list-style-type: none"> Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>					

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	-	E3	-	A3	Es werden auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	Andere Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudie • Retrospektive Studie • Nicht interventionelle Studien • Case Reports 	A5	Studien, die nach RCT die beste verfügbare Evidenz bieten.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a .	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>					

Anhand der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden in der systematischen Recherche die beiden Phase-I/II-Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 als relevante Studien für die vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet wird somit auf Basis der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01 bewertet. Ergänzend werden die Ergebnisse der unterstützenden Phase-I/II-Studie GCT3013-04, welche ausschließlich Patienten aus dem japanischen Versorgungskontext einschließt, herangezogen.

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Bei einarmigen Studien, nicht kontrolliert dargestellten und/oder nicht randomisierten Studien wurde generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

Synthese von Ergebnissen

Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials [CONSORT], Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [TREND] oder Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE]) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement, so weit wie möglich, gerecht zu werden.

Es wird im Hinblick auf die identifizierten einarmigen Studien davon ausgegangen, dass sie adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden können. Entsprechend wurden gemäß Dossiervorlage für beide Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • OS
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR ○ BOR ○ DOR ○ TTR • CR <ul style="list-style-type: none"> ○ CRR ○ DoCR ○ TTCR • EQ-5D-VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • UE <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten ○ UESI ○ Häufige UE nach SOC und PT
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CRR: Komplette Ansprechrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

GCT3013-01/GCT3013-04

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 werden keine Effektschätzer für diese Studien berechnet.

Für die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wird jeweils die Anzahl der Ereignisse sowie die Anzahl der Zensierungen angegeben. Für Endpunkte zur Mortalität und Morbidität wird der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Der Median, das erste und dritte Quartil werden basierend auf der log-log-Transformation berechnet und zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Eine Zensierung erfolgte, wenn zum Datenschnitt kein Ereignis vorlag bzw. beobachtet wurde. Die präspezifizierten Zensierungsregeln finden sich im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie. Eine Ausnahme stellen dabei die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)-

und Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response, TTCR)-Analyse dar, da diese ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Die binären Endpunkte in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 werden deskriptiv unter Darstellung des Anteils und des Prozentsatzes an Patienten mit Ereignis dargestellt. Für die Endpunkte der kompletten Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) sowie der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird zusätzlich noch das exakte 95 %-KI angegeben.

Die Endpunkte zur Lebensqualität werden ebenfalls deskriptiv mit Anteil an Patienten mit nicht fehlenden Werten, Mittelwert (MW), Standardabweichung (Standard Deviation, STD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Daneben werden für die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) ebenfalls die Veränderungen zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt angegeben.

Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit erfolgt anhand aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten haben. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Full Analysis Set (FAS). Diese Definition entspricht auch gleichzeitig der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Set (SAF).

Die Auswertung zu Veränderungen gegenüber Baseline in Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand aller Patienten im FAS mit einem Wert zu Baseline sowie mindestens einem weiteren Post-Baseline-Wert in den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des PRO-Analysis Set.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01. Ergänzend werden die Ergebnisse der unterstützenden Phase-I/II-Studie GCT3013-04, welche ausschließlich Patienten aus dem japanischen Versorgungskontext einschließt, zur Beschreibung des medizinischen Nutzens herangezogen.

Da es sich bei Epcoritamab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist keine ZVT zu bestimmen. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Epcoritamab gelten bereits durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Tabelle 4-4: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Mortalität			
OS (Monate)^c			
GCT3013-01	77/139 (55,4) 19,4 [11,7; 27,7]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	22/36 (61,1) 14,9 [8,4; NR]		
Morbidität			
PFS (Monate)			
GCT3013-01	94/139 (67,6) 4,4 [3,0; 8,8]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	27/36 (75,0) 4,1 [1,2; 14,8]		
Tumoransprechen			
<i>ORR/TTR^d (Monate)</i>			
GCT3013-01	86/139 (61,9) 1,7 (0,96)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	20/36 (55,6) 1,4 (0,31)		
<i>DOR (Monate)</i>			
GCT3013-01	45/86 (52,3) 17,3 [9,7; 26,5]		
GCT3013-04	11/20 (55,0) 15,2 [4,2; NR]		
Komplettes Ansprechen			
<i>CR/TTCR^d (Monate)</i>			
GCT3013-01	56/139 (40,3) 4,0 (4,06)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	17/36 (47,2) 2,9 (1,80)		
<i>DoCR (Monate)</i>			
GCT3013-01	19/56 (33,9) 25,1 [20,8; NR]		
GCT3013-04	8/17 (47,1) 15,1 [2,7; NR]		

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

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS^c		
GCT3013-01	16,6 (22,83)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-04	Nicht erhoben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	10,3 (20,74)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-LymS</i>		
GCT3013-01	5,7 (7,73)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-G</i>		
GCT3013-01	4,6 (15,53)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-Lym TOI</i>		
GCT3013-01	8,5 (15,52)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse		
<i>UE jeglichen Grades</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	138/139 (99,3)	
GCT3013-04	36/36 (100)	
<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	96/139 (69,1)	
GCT3013-04	30/36 (83,3)	
<i>SUE</i>		
GCT3013-01	95/139 (68,3)	
GCT3013-04	17/36 (47,2)	
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>		
GCT3013-01	22/139 (15,8)	
GCT3013-04	5/36 (13,9)	
<i>UESI: CRS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	5/139 (3,6)	
GCT3013-04	3/36 (8,3)	
<i>UESI: ICANS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
GCT3013-01	1/139 (0,7)	
GCT3013-04	0/36 (0,0)	
<i>UESI: CTLS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	2/139 (1,4)	
GCT3013-04	0/36 (0,0)	
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.</p> <p>a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p>b: Nur für Ereigniszeitanalysen</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer für OS betrug im Median 25,5 Monate (GCT3013-01) bzw. 22,1 Monate (GCT3013-04).</p> <p>d: Da TTR sowie TTCR deskriptiv ausgewertet wurden, wird hier MW (STD) der Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie dargestellt.</p> <p>e: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zu Zyklus 9, Tag 1, im Vergleich zu Baseline dargestellt. Dies entspricht dem letzten Erhebungszeitpunkt unter Behandlung. Positive Werte stellen hier eine Verbesserung in den patientenberichteten Endpunkten dar.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>		

Mortalität

In der Studie GCT3013-01 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse zum dargestellten Datenschnitt bei 55,4 % und das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 19,4 Monate. In der Studie GCT3013-04 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse bei 61,1 % und das mediane OS bei 14,9 Monaten.

Morbidität

Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) lag in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 bei 4,4 Monaten bzw. 4,1 Monaten.

Unter Epcoritamab zeigte sich in den vorliegenden Studien eine ORR von 61,9 % bzw. 55,6 %, mit einer Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) im Median von 17,3 und 15,2 Monaten. 40,3 % bzw. 47,2 % der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate andauerte (Dauer des CR, Duration of Complete Response, DoCR). Die Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug im Mittel 4 bzw. 2,9 Monate.

In der Studie GCT3013-01 wurde unter der Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten (ermittelt über den European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale [EQ-5D-VAS]) beobachtet. So betrug die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 gegenüber Baseline 16,6 Punkte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) zeigte in der Studie GCT3013-01 eine Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab für alle in dem Fragebogen enthaltenen Scores. So zeigte sich exemplarisch für den FACT-Lym Gesamtscore zum Zyklus 9 eine mittlere Veränderung von 10,3 Punkten im Vergleich zu Baseline.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt ist in den betrachteten Studien das Sicherheitsprofil von Epcoritamab (Patienten mit unerwünschtem Ereignis [UE], UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , schwerwiegendem UE [SUE] und Behandlungsabbruch wegen UE) konsistent mit den bekannten Risiken dieser Wirkstoffklasse. Bei der spezifischen Verträglichkeit (UE von speziellem Interesse [UESI]) zeigte sich, dass es nur wenige Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 gab, die Ereignisse vorhersehbar in der Anfangsphase der Therapie auftraten und innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Es traten in den Studien keine neuen Sicherheitssignale auf. Zudem gab es unter Epcoritamab nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende Erkrankung, die unbehandelt rasch zum Tode führt. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten haben eine sehr schlechte Prognose. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie das OS mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab. Es besteht somit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und lebensverlängernden Therapieoptionen für diese Patienten. Daher wurde der Orphan-Drug-Status von Epcoritamab durch die EMA am 21. Juli 2023 für das DLBCL bestätigt.

Epcoritamab als Chemotherapie-freie, subkutan verabreichte Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt bei Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

In der Zulassungsstudie GCT3013-01 und der unterstützenden Studie GCT3013-04 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Dies sind Patienten, die einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen haben.

Bei 82,0 % bzw. 80,6 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär) und bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (58,3 % bzw. 55,6 %) hat die Erkrankung bereits nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär). Zudem hatten 38,1 % der Patienten in der GCT3013-01 eine vorherige chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war.

In dieser schwer zu behandelnden, multipel r/r Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 ein medianes OS von 19,4 Monaten und in der unterstützenden Studie GCT3013-04 ein medianes OS von 14,9 Monaten gezeigt. Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung. In der Versorgung zeigte sich für dieses Patientenkollektiv unter Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)- und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)-Behandlung ein OS von im Median ca. 6 – 9 Monaten und unter CAR-T-Zelltherapien von ca. 12 – 19,3 Monaten.

Unter Epcoritamab wurden in den vorliegenden Studien hohe Ansprechraten von 61,9 % (GCT3013-01) bzw. 55,6 % (GCT3013-04) erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 bzw. 15,2 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten in den Studien zeigten ein CR, welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (4 bzw. 2,9 Monate) erreicht wurde. In der Versorgung zeigten sich nach zwei Vortherapien unter Pola-BR- oder Tafa-Len-Behandlung CRR von 10 – 17 % und unter Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien von ca. 37 – 56 %.

Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit r/r DLBCL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab übertrugen sich in der Zulassungsstudie in ein für die betrachtete Patientenpopulation langes medianes Überleben von 19,4 Monaten.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS und FACT-Lym zeigte sich unter Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie GCT3013-01.

Neben der guten Wirksamkeit zeigt Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. In den betrachteten Studien kam es nur zu einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Insbesondere bei dem UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) zeigten sich mit 3,6 % bzw. 8,3 % der Patienten insgesamt nur wenige Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , wobei fast alle Ereignisse innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Der Zeitpunkt, wann das CRS auftrat, war in den allermeisten Fällen vorhersehbar nach der ersten vollen Dosisgabe von Epcoritamab. Therapieabbrüche aufgrund von CRS traten lediglich bei einem Patienten (0,7 % aller Patienten) auf. Zusätzlich handelt es sich bei den immunvermittelten UESI (CRS und immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom [Immune Effector-Cell-Associated

Neurotoxicity Syndrome, ICANS]) um bekannte Klasseneffekte T-Zell-vermittelter Therapien, für die bereits etablierte Methoden zur Prävention und Kontrolle vorliegen.

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit einer besonders wenig zeitaufwendigen, subkutanen Verabreichung führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei guter Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine neue hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe und anhaltende Ansprechraten und bei 40,3 % bzw. 47,2 % der Patienten ein CR erreicht. Dieses hohe Ansprechen überträgt sich in ein langes medianes OS (in der Zulassungsstudie 19,4 Monate) und einer Verbesserung des Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität unter Therapie. Das Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab ist konsistent mit den bekannten Profilen dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt zeigt sich unter Epcoritamab mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit.

Insgesamt ergibt sich für Epcoritamab ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab bewertet. Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [1].

Bei Epcoritamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [2]. Die Bestätigung des Orphan-Drug-Status durch die EMA erfolgte am 21. Juli 2023. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt [3]. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Jahresumsatzschwelle von 30 Millionen Euro [3] keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Patientenpopulation

Epcoritamab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Monotherapie mit Epcoritamab. Die Behandlung mit Epcoritamab erfolgt subkutan in Zyklen von 28 Tagen. Nach einer Anfangsdosierung von 0,16 mg an Tag 1 und 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus wird Epcoritamab entsprechend dem folgendem Schema in einer Dosis von jeweils 48 mg subkutan injiziert [1]:

- Zyklus 1: Je 1 Gabe an Tag 1 (0,16 mg), 8 (0,8 mg), 15 und 22
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 9: Je 1 Gabe an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 10: 1 Gabe an Tag 1

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Vergleichstherapie

Da es sich bei Epcoritamab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist keine ZVT zu bestimmen. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Epcoritamab gelten bereits durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01. Ergänzend werden die Ergebnisse der unterstützenden Phase-I/II-Studie GCT3013-04, welche ausschließlich Patienten aus dem japanischen Versorgungskontext einschließt, zur Beschreibung des medizinischen Nutzens herangezogen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie GCT3013-01 sowie auf weiteren Studien, die für das Anwendungsgebiet identifiziert werden können. Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird hierzu nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

gesucht. Sollten bei der Suche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden, wird auch nach anderen Studientypen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche nach vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Da keine geeignete RCT identifiziert wurde (Abschnitt 4.3.1.1.5), wurde eine systematische Suche nach anderen Studientypen durchgeführt. Die Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT findet sich in Tabelle 4-5 und für die Suche nach anderen Studientypen in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-5: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichs- therapie	Keine Einschränkung	E3	Therapie oder Behandlung abweichend von der jeweiligen Fachinformation	A3	Epcoritamab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a .	E7	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>					

Tabelle 4-6: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien (andere Studientypen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien oder von der Fachinformation abweichende Dosierungen	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	-	E3	-	A3	Es werden auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	Andere Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudie • Retrospektive Studie • Nicht interventionelle Studien • Case Reports 	A5	Studien, die nach RCT die beste verfügbare Evidenz bieten.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Ein- oder Ausschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a .	E7	<ul style="list-style-type: none"> Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung</p>					

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.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2

dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach anderen Studientypen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-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.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen clinicaltrials.gov (<https://classic.clinicaltrials.gov/>), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<https://trialsearch.who.int/>) und im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu/) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgelistet.

Darüber hinaus wird im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem AMIce (www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die bereits als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach anderen Studientypen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

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.

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

Die Ergebnisse der Suche auf der Webseite des G-BA nach RCT werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt. Die Ergebnisse der Suche auf der Webseite des G-BA nach anderen Studientypen werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Studienregistersuche und der Suche auf der Webseite des G-BA wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen 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.

Die für die Fragestellung relevante Studie wird hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und SAP (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der Studie.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

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

Bei einarmigen Studien, nicht kontrolliert dargestellten und/oder nicht randomisierten Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. In diesen Fällen wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial wird gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um RCT, noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder STROBE) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement, so weit wie möglich, gerecht zu werden.

Es wird im Hinblick auf die identifizierten einarmigen Studien davon ausgegangen, dass sie adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden können. Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für beide Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

³ 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.

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.

Die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier basiert auf der einarmigen Zulassungsstudie GCT3013-01 und der unterstützenden Studie GCT3013-04. Die Studienergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (stetig, kategorial)
- Geschlecht (kategorial)
- Abstammung (kategorial)
- ECOG-PS (kategorial)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- DLBCL-Typ (kategorial)
- Klassifizierung der Herkunft der DLBCL-Zelle (kategorial)
- Zeit seit der Erstdiagnose (stetig)
- Chromosomale Translokation gemäß Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) im Zentrallabor (kategorial)
- Ann Arbor-Stadium zu Baseline (kategorial)
- Internationaler prognostischer Index (IPI) zu Baseline (kategorial)
- B-Symptome (kategorial)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epcoritamab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • OS
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR ○ BOR ○ DOR ○ TTR • CR <ul style="list-style-type: none"> ○ CRR ○ DoCR ○ TTCR • EQ-5D-VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • UE <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten ○ UESI ○ Häufige UE nach SOC und PT
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CRR: Komplette Ansprechrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das OS wird in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 als sekundärer Endpunkt untersucht, definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod jeglicher Ursache.

Patientenrelevanz

Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – als harter und patientenrelevanter Endpunkt [4].

Validität

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

Morbidität/Gesundheitszustand

Progressionsfreies Überleben

Das PFS wird als sekundärer Endpunkt der Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tag einer progressiven Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Als Tag der PD wird der früheste dokumentierte Tag eines Progresses verstanden, auf den nachfolgend kein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder CR gemessen wird. Das PFS wird dabei durch ein unabhängiges Review Komitee (Independent Review Committee, IRC) anhand der Lugano-Kriterien bestimmt.

Patientenrelevanz

In seinem Bericht *Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen* ordnet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) das PFS als patientenrelevanten Endpunkt ein, sofern es den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeutet [5]. Für vorbehandelte Patienten mit DLBCL stellt die Diagnose eines erneuten Auftretens bzw. eines Progresses der Krankheit ein einschneidendes und psychisch belastendes Ereignis in ihrem Krankheitsverlauf dar. Das IQWiG führt dazu aus, dass bei Patienten mit aggressivem B-Zell- und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ein Rezidiv- oder Progress-Ereignis nach einer Behandlung mit kurativer Intention „eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als diagnostischer Schock erlebt wird“ [5]. Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen im Allgemeinen sind mit einem solchen Befund die größten Ängste im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung verbunden [6]. Für Patienten mit r/r DLBCL ist die Feststellung eines Krankheitsprogresses besonders schwerwiegend, da für diese Patienten in weiteren Therapielinien nur noch eine sehr schlechte Prognose besteht [7, 8]. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab [9]. Somit befinden sich Patienten mit r/r DLBCL in einer Therapiesituation, in der gemäß Empfehlungen der EMA das PFS als klinisch relevant zu betrachten ist, da im Falle eines Progresses mit einer Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität zu rechnen ist [10]. Die Bedeutung des PFS für Patienten mit DLBCL wird weiterhin durch Studienergebnisse unterstrichen, die für Patienten mit DLBCL eine signifikante Korrelation zwischen einem längeren PFS und einem längeren OS zeigen [11]. Es ergibt sich somit für eine Verlängerung des PFS ein patientenrelevanter Nutzen für Patienten mit DLBCL hinsichtlich ihrer Morbidität.

Validität

Im Rahmen klinischer Studien wird mittels PFS der direkte Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden erfasst und durch ein IRC basierend auf den international anerkannten Lugano-Kriterien [12] bewertet. Entsprechend ist das PFS ein von Zulassungsbehörden und klinischen Fachgesellschaften als valide anerkannter Endpunkt in onkologischen Indikationen [10, 13, 14].

Tumoransprechen

Der Endpunkt Tumoransprechen, aufgeteilt in ORR, DOR und TTR, ermöglicht Aussagen zum Ansprechen auf die Therapie. Der Endpunkt ORR wird als primärer Endpunkt der Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 untersucht. Das Gesamtansprechen umfasst Patienten, die entweder ein CR oder ein PR als bestes Ansprechen erreichen, jeweils bewertet durch das IRC anhand der Lugano-Kriterien. Bestes Ansprechen wird folglich dargestellt als Anzahl an Patienten aufgeteilt in die möglichen Einzelkategorien CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), PD und nicht evaluierbar. DOR sowie TTR werden für Patienten mit Gesamtansprechen (CR oder PR) erhoben. DOR wird definiert als Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Tag einer PD oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. TTR wird als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besser) definiert.

Der Endpunkt CR wird aufgeteilt in CRR, DoCR und TTCR. Die CR-Rate ist prädefiniertes sekundärer Endpunkt der Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 und wird durch das IRC anhand der Lugano-Kriterien erhoben. Zudem wird die DoCR für Patienten mit CR erhoben. DoCR wird definiert als Zeit vom ersten dokumentierten CR bis zum Tag eines Krankheitsprogresses oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. TTCR wird als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum ersten dokumentierten CR definiert.

Patientenrelevanz

Ein übergeordnetes Therapieziel für Patienten mit r/r DLBCL stellt das Erreichen einer langfristigen Remission dar [15]. Das Tumoransprechen als Maß für die Remission steht im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Insbesondere das Erreichen eines CR, das einer Abwesenheit metabolischer und radiologischer Krankheitsanzeichen entspricht [12], ist für Patienten mit r/r DLBCL von großer prognostischer Bedeutung. Patienten mit r/r Erkrankung, die nach Salvage-Therapie ein CR erreichen, haben ein deutlich verlängertes PFS und OS im Vergleich zu Patienten mit PR oder SD [7]. Generell ist bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen eine Korrelation zwischen einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und dem Erreichen eines CR oder PR zu beobachten [16]. Dabei wird durch eine negative Assoziation des symptomatischen Ansprechens mit der Dauer der Therapie, insbesondere bei Patienten mit PD, nahegelegt, dass sich die Symptomatik der Patienten mit wachsender Tumorlast verschlechtert, wenn kein Tumoransprechen erreicht wird. Die Relevanz des Tumoransprechens für Patienten mit DLBCL begründet sich darüber hinaus darin, dass weitere Therapieentscheidungen vom Ansprechen der Patienten auf ihre aktuelle Therapie abhängen [17]. Diese Entscheidung mit all ihren Konsequenzen für die Patienten wirkt sich direkt auf die Befindlichkeit der Patienten aus, d. h. das Erreichen bzw. Nichterreichen eines PR und insbesondere eines CR ist für die Patienten aufgrund der damit verbundenen psychischen Belastung direkt wahrnehmbar (siehe Beschreibung der Patientenrelevanz des PFS).

Validität

Beim Tumoransprechen handelt es sich um einen Endpunkt, der auf klar definierten, objektiven Parametern beruht. Gemäß Empfehlungen der EMA sollen in konfirmatorischen Studien in onkologischen Anwendungsgebieten sowohl die Rate als auch die Dauer des

Tumoransprechens abgebildet werden [10]. In den vorliegenden Studien wurde das Ansprechen anhand der international anerkannten Lugano-Kriterien erhoben [12]. Daher ist der Endpunkt Tumoransprechen als valide einzustufen.

European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale

Zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die EQ-5D-VAS in der Studie GCT3013-01 untersucht. Die Skalierung der EQ-5D-VAS reicht von 0 bis 100, wobei 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand beschreibt und 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand [18].

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes – gemessen anhand der EQ-5D-VAS – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [4]. Der EQ-5D wird indikationsunabhängig eingesetzt und die VAS gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung insbesondere der Veränderung des Gesundheitszustandes. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustandes durch die EQ-5D-VAS ist adäquat, da der Patient hierbei direkt selbst über diesen Auskunft erteilt, und wurde entsprechend im Rahmen von Nutzenbewertungen in der Indikation DLBCL und anderen NHL-Indikationen vom G-BA [19-22] sowie vom IQWiG [23] in vergangenen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt.

Validität

Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes aus Patientensicht dar [24, 25]. Generell wird eine Veränderung um mindestens 7 – 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [18]. Auch der G-BA stuft die EQ-5D-VAS als valides Messinstrument in der Endpunktkategorie Morbidität ein [19-22].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma

Als Erhebungsinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Patientenfragebogen FACT-Lym herangezogen, welcher als sekundärer Endpunkt der Studie GCT3013-01 prädefiniert ist. Der FACT-Lym besteht aus einem allgemeinen Teil, dem Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), und dem lymphomspezifischen Modul Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS). Der FACT-G setzt sich aus fünf Subskalen zusammen (physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden) und beinhaltet insgesamt 27 Fragen, die jeweils anhand einer fünfstufigen Likert-Skala (gar nicht, ein wenig, ein bisschen, ziemlich, sehr viel) zu beantworten sind. Der FACT-LymS umfasst 15 weitere lymphomspezifische Fragen mit jeweils selbiger fünfstufiger Likert-Skala [26]. Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere Lebensqualität.

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des FACT-Lym – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [4]. Patienten mit DLBCL sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen. Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des FACT-Lym durch den Patienten subjektiv eingeschätzt werden. Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ [27]. Sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG wurde die Erfassung der Lebensqualität mittels FACT-Lym bei Patienten mit NHL-Erkrankungen [20, 21, 23, 28], darunter auch im Anwendungsgebiet DLBCL [29, 30], als patientenrelevant eingestuft.

Validität

Der Fragebogen FACT-Lym ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT-Fragebogens und wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit NHL entwickelt und validiert [26]. In onkologischen bzw. hämatologischen Indikationen sind FACT-Fragebögen die mit am weitesten verbreiteten Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [31]. Auch der G-BA stuft den FACT-Lym als valides Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein [20, 21, 28-30].

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

UE werden prädefiniert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 oder höher erhoben und nach CTCAE-Version 5.0 eingestuft. Ausnahmen hiervon bilden die präspezifizierten UESI. Das CRS und das ICANS werden gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy [32] eingestuft und das klinische Tumolyse Syndrom wird entsprechend Cairo-Bishop eingestuft (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) [33].

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

- UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Darüber hinaus werden folgende im SAP präspezifizierte UESI, jeweils nach Schweregrad (gesamt, schwer und schwerwiegend) dargestellt:

- CRS
- ICANS
- CTLS

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter UE ist per Definition patientenrelevant [27, 34].

Validität

Das Sicherheitsprofil wurde nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6) erstellt und berichtet [35]. In diesem Zusammenhang wurden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA Version 24.0 oder höher) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Datenschnitte

Für die Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers drei bzw. vier Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zum 31. Januar 2022
- Datenschnitt zum 30. Juni 2022
- Datenschnitt zum 18. November 2022 (nur GCT3013-01)
- Datenschnitt zum 21. April 2023

Ergebnisse des letzten Datenschnitts vom 21. April 2023 werden zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

Statistische Methoden

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 werden keine Effektschätzer für diese Studien berechnet.

Für die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis wird jeweils die Anzahl der Ereignisse sowie die Anzahl der Zensierungen angegeben. Für Endpunkte zur Mortalität und Morbidität wird der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. Der Median, das erste und dritte Quartil werden basierend auf der log-log-Transformation berechnet und zusammen mit dem 95 %-KI dargestellt. Eine Zensierung erfolgte, wenn zum Datenschnitt kein Ereignis vorlag bzw. beobachtet wurde. Die präspezifizierten Zensierungsregeln finden sich im SAP der Studie. Eine Ausnahme stellen dabei die TTR- und TTCR-Analyse dar, da diese ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Die binären Endpunkte werden deskriptiv unter Darstellung des Anteils und des Prozentsatzes an Patienten mit Ereignis dargestellt. Für die Endpunkte CRR sowie ORR wird zusätzlich noch das exakte 95 %-KI angegeben.

Die Endpunkte zur Lebensqualität werden ebenfalls deskriptiv mit Anteil an Patienten mit nicht fehlenden Werten, MW, STD, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Daneben werden

für die Analysen der PRO ebenfalls die Veränderungen zu Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt angeben.

Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit, erfolgt anhand aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten haben. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des FAS. Diese Definition entspricht auch gleichzeitig der präspezifizierten Definition des SAF.

Die Auswertung zu Veränderungen gegenüber Baseline in Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand aller Patienten im FAS mit einem Wert zu Baseline sowie mindestens einem weiteren Post-Baseline-Wert in den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des PRO-Analysis Set.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

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.

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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.

Da die in der Nutzenbewertung dargestellten Studien aufgrund ihres einarmigen Designs keinen Vergleich zulassen, werden für diese keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab wurden einarmige Studien identifiziert. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist in diesem Fall nicht möglich; es kann kein Interaktionstest durchgeführt werden. Da zur Nutzenbewertung ausschließlich einarmige Studien herangezogen werden, wird auf die zusätzliche Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

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

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

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

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

Es werden innerhalb des Dossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf die Beschreibung der Methodik wird daher verzichtet.

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.

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 4-8: 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
GCT3013-05 (NCT04628494)	nein	nein ^a	laufend	Finale Analyse ^b nach geschätzt 300 Todesfällen	Epcoritamab Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> • BR • R-GemOx
<p>a: Epcoritamab wird von AbbVie und Genmab im Rahmen einer Forschungsk Kooperation gemeinsam entwickelt.</p> <p>b: Die in Protokoll und Amendments 1 – 3 vorgesehene Interimsanalyse wurde mit Amendment 4 entfernt. Diese Entscheidung wurde aufgrund der verkürzten Zeitspanne zwischen Interimsanalyse und finaler Analyse und ohne Kenntnis über Studienergebnisse getroffen.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; R-GemOx: Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Stand der Information ist der 22. August 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GCT3013-05 (NCT04628494)	Es liegen keine Ergebnisse vor.
NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

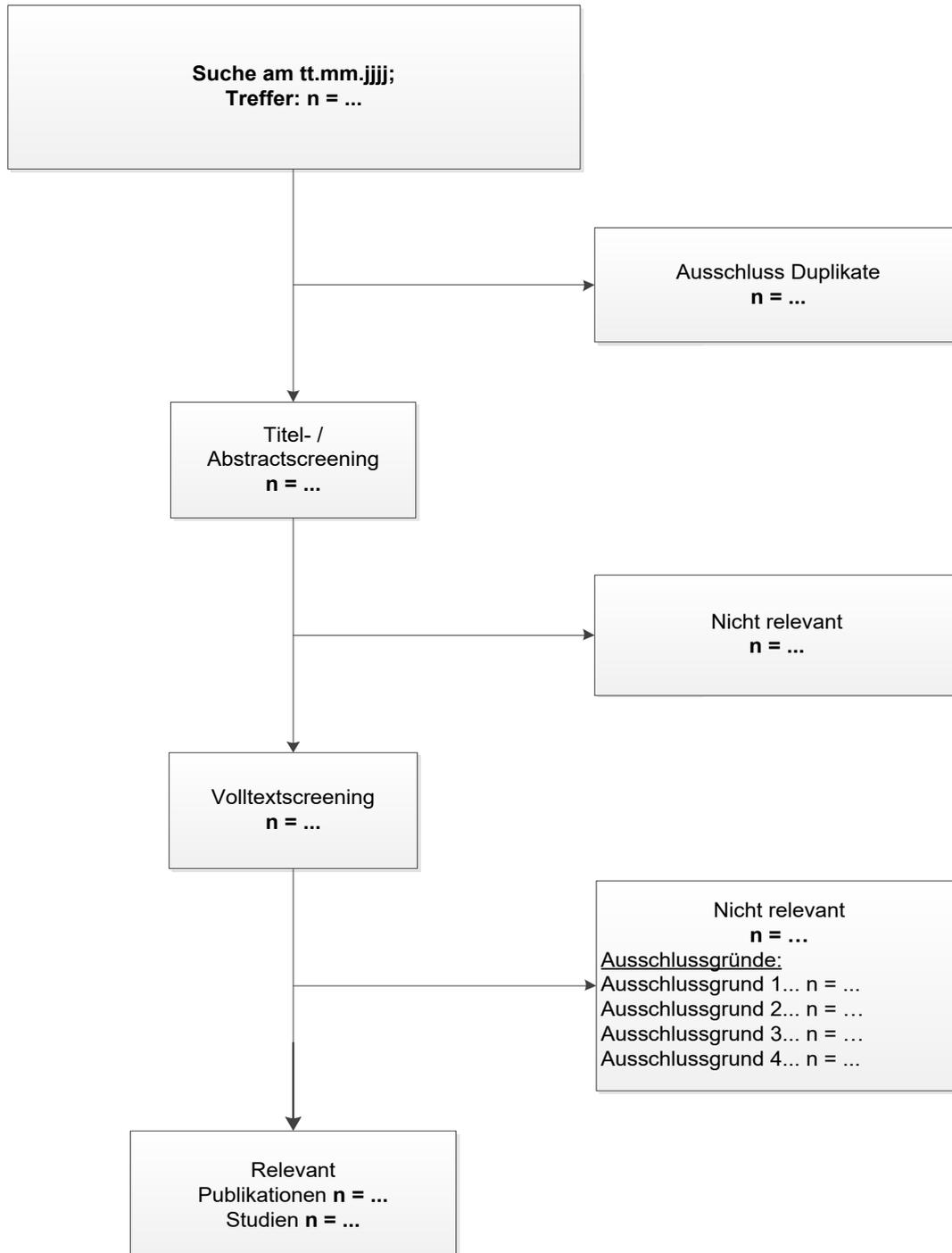


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

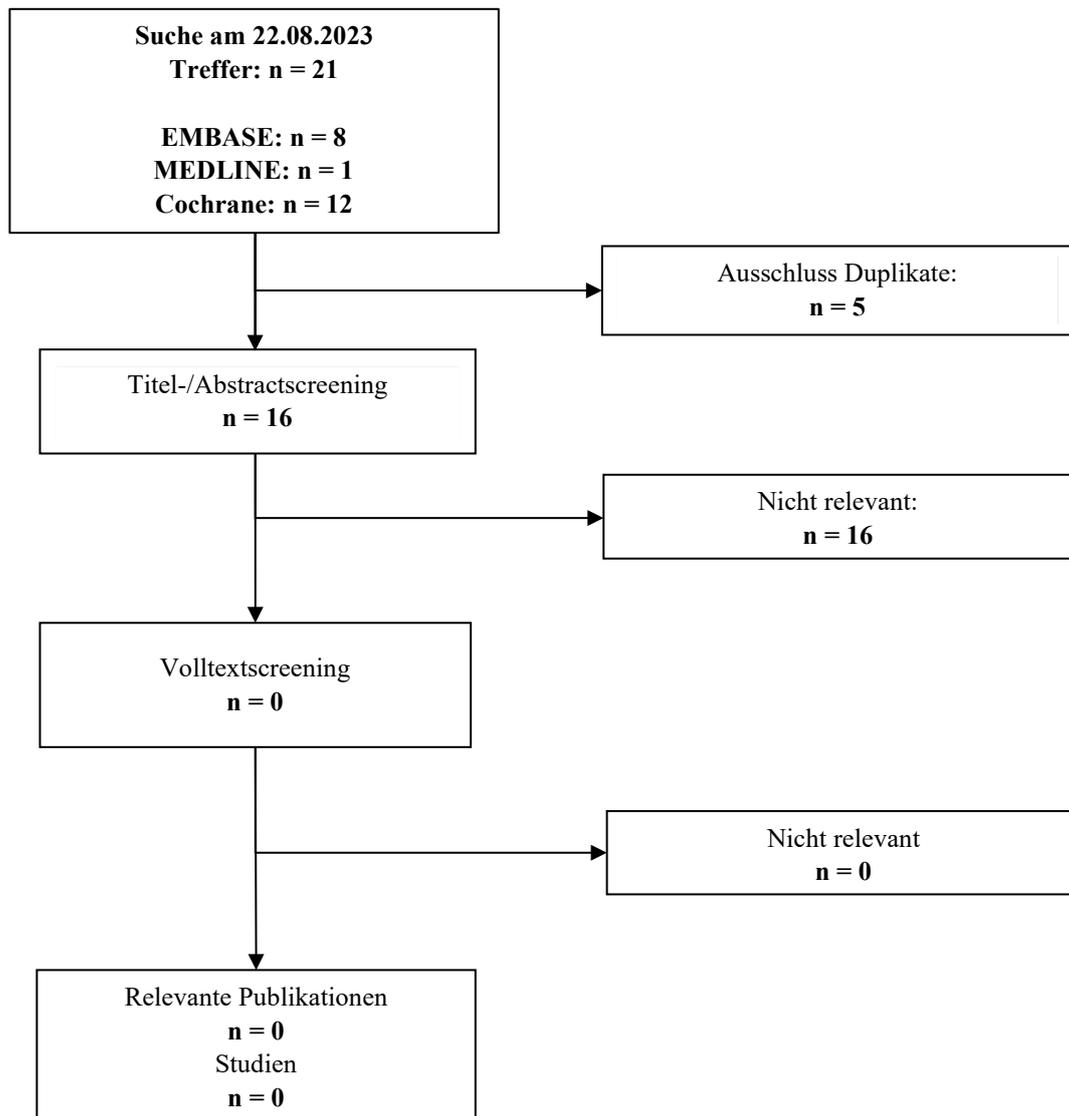


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Epcoritamab fand am 22. August 2023 statt und erzielte insgesamt 21 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 5) verblieben 16 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 16 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Eine Sichtung der Volltexte war daher nicht notwendig (Abbildung 2).

Es wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine Publikation zu einer RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnte.

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 4-8) 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 4-10: 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				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Die Studienregistersuche ergab keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT für die Bewertung von Epcoritamab.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information ist der 22. August 2023.

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 4-8) 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 4-11: 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				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die Bewertung von Epcoritamab relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA für diesen Abschnitt nicht durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-12: 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])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-19: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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:

¹⁶ unbesetzt

- 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. post hoc 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.

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 post hoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 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 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: Keine Angabe						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

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 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GCT3013-05 (NCT04628494)	nein	nein ^a	laufend	Finale Analyse nach geschätzt 300 Todesfällen	Epcoritamab Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> • BR • R-GemOx
GCT3013-01 (NCT03625037)	ja	nein ^a	laufend	Maximale Studiendauer: 5 Jahre nachdem der letzte eingeschlossene Patient die erste Dosis erhalten hat. <u>Datenschnitte:</u> 31. Januar 2022 30. Juni 2022 18. November 2022 21. April 2023	Epcoritamab
GCT3013-04 (NCT04542824)	ja ^b	nein ^a	laufend	Dauer der Studie: Bis der letzte Patient aus der Studie ausscheidet. Maximale Studiendauer: 3 Jahre nachdem der letzte eingeschlossene Patient die erste Dosis erhalten hat.	Epcoritamab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				<u>Datenschnitte:</u> 31. Januar 2022 30. Juni 2022 21. April 2023	
M21-103 (NCT05201248)	nein	ja ^a	laufend	Dauer der Studie: Bis der letzte Patient aus der Studie ausscheidet. Maximale Studiendauer: 4 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten	Epcoritamab
M23-362 (NCT05451810)	nein	ja ^a	laufend	Dauer der Studie: Bis der letzte Patient aus der Studie ausscheidet. Maximale Studiendauer: 4 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten	Epcoritamab
<p>a: Epcoritamab wird von AbbVie und Genmab im Rahmen einer Forschungsk Kooperation gemeinsam entwickelt.</p> <p>b: Die Studie GCT3013-04 ist eine die Zulassung unterstützende Phase-I/II-Studie, welche ausschließlich Patienten aus dem japanischen Versorgungskontext einschließt.</p> <p>BR: Bendamustin + Rituximab; NCT: National Clinical Trial; R-GemOx: Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 22. August 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GCT3013-05 (NCT04628494)	Es liegen keine Ergebnisse vor (Abschnitt 4.3.1).
M21-103 (NCT05201248)	Es liegen keine Ergebnisse vor.
M23-362 (NCT05451810)	Es liegen keine Ergebnisse vor.
NCT: National Clinical Trial	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

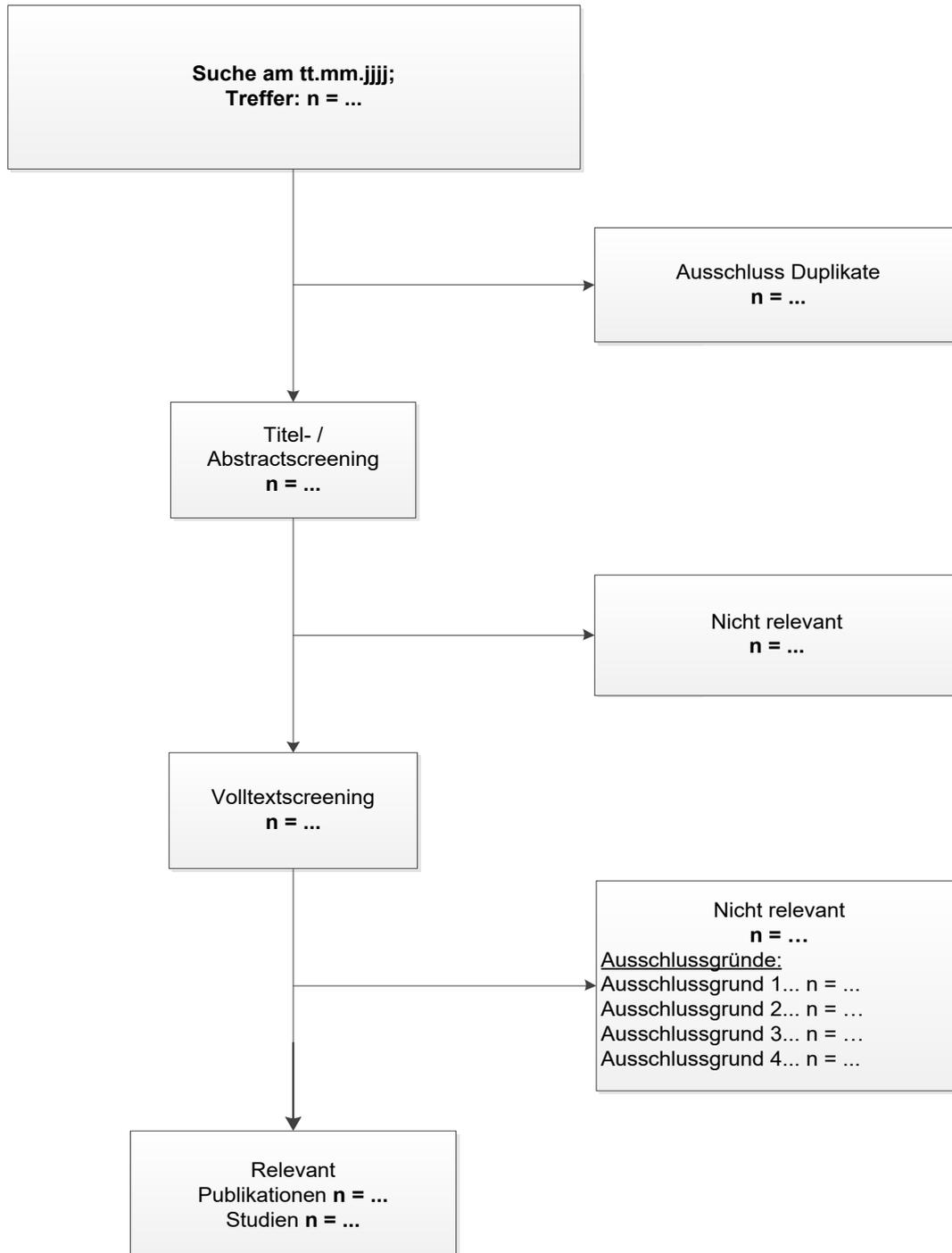


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

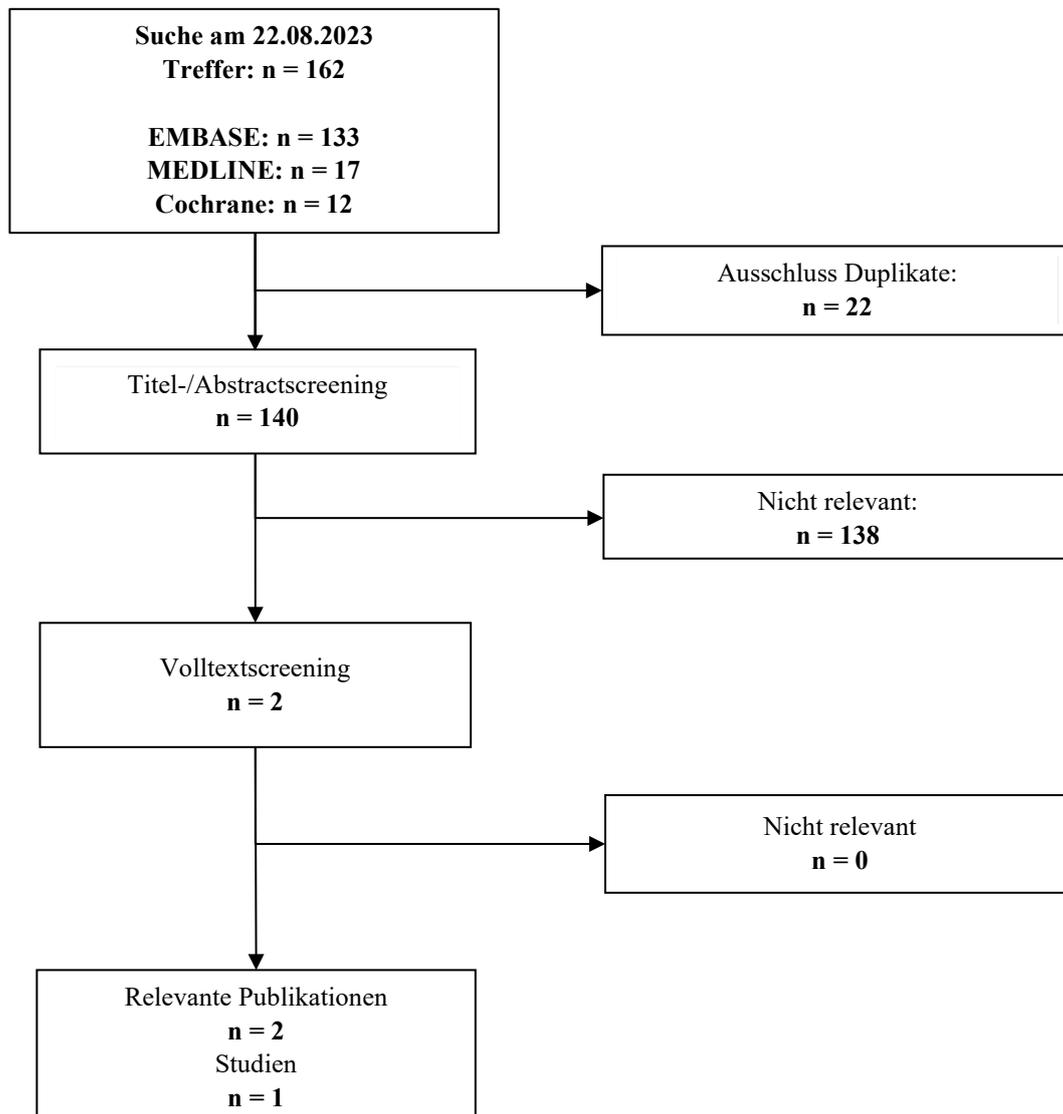


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit Epcoritamab fand am 22. August 2023 statt und erzielte insgesamt 162 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 22) verblieben 140 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 138 Publikationen als nicht relevant eingestuft (Abbildung 5). Zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet und als relevante Publikationen zu einer Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert: die Studie GCT3013-01 [36, 37].

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 4-32) 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 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien 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)
GCT3013-01 (NCT03625037)	ClinicalTrials.gov (NCT03625037) [38] EU-CTR (2017-001748-36) [39] WHO-ICTRP (NCT03625037) [40]	ja	ja	laufend
GCT3013-04 (NCT04542824)	ClinicalTrials.gov (NCT04542824) [41] WHO-ICTRP (NCT04542824) [42, 43]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Die Studienregistersuche ergab zwei relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die Ergebnisse vorliegen: die Studien GCT3013-01 und GCT3013-04.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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.

Stand der Information ist der 22. August 2023.

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 4-32) 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 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde beschränkt auf die Studien GCT3013-01 und GCT3013-04, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Es wurden keine weiteren relevanten Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen der genannten Studien gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 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.

Stand der Information ist der 22. August 2023.

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 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 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 4-36: Studienpool – Studien 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])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
GCT3013-01 (NCT03625037)	ja	nein ^e	ja	ja [44]	ja [38-40]	ja [36, 37]
GCT3013-04 (NCT04542824)	ja	nein ^e	ja	ja [45]	ja [41-43]	nein

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

e: Epcoritamab wird von AbbVie und Genmab im Rahmen einer Forschungskoooperation gemeinsam entwickelt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NCT: National Clinical Trial

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.

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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
GCT3013-01	Phase-I/II-Studie ^a , nicht kontrolliert, offen, multizentrisch, international, Kohortenstudie ^b (DLBCL, HGBCL, FL Grad 3B, PMBCL und LBCL)	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einem r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<u>Behandelt mit Epcoritamab (Dosis- findung):</u> N = 36 (≤ 6 mg) N = 7 (12 mg) N = 10 (24 mg) N = 12 (48 mg) N = 3 (60 mg) <u>Behandelt mit Epcoritamab (Expansionsphase):</u> N = 157	<u>Expansionsphase</u> Bis zum Abbruch der Behandlung mit Epcoritamab ^c <u>Follow-up:</u> 60 Tage nach der letzten Dosis von Epcoritamab <u>Datenschnitte:</u> 31. Januar 2022 30. Juni 2022 18. November 2022 21. April 2023 <u>Studiendauer:</u> Maximal 5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten	Durchführung in 54 Studienzentren in 13 Ländern (Asien, Europa, Nordamerika und Australien) <u>Expansionsphase:</u> Start: 19. Juni 2020 Die Studie ist fortlaufend.	<u>Primärer Endpunkt (Dosisfindung):</u> • Dosislimitierende Toxizitäten • UE <u>Primärer Endpunkt (Expansionsphase)</u> • ORR nach Lugano- Kriterien durch ein IRC bestimmt <u>Sekundäre Endpunkte (Expansionsphase)</u> • OS • TTNT • MRD-Rate <i>Bestimmt durch IRC nach Lugano & LYRIC:</i> - DOR - CR - DoCR - PFS - TTR • ORR nach LYRIC durch IRC • UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<u>Weitere Endpunkte (Expansionsphase)</u> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym • EQ-5D-3L
GCT3013-04	Phase-I/II-Studie ^a , nicht kontrolliert, offen, multizentrisch, national, Kohortenstudie ^b (DLBCL und FL)	Erwachsene Patienten ab 20 Jahren mit asiatischer Abstammung und japanischer Ethnie mit einem r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<u>Behandelt mit Epcoritamab (Dosisfindung):</u> N = 3 (24 mg) N = 6 (48 mg) <u>Behandelt mit Epcoritamab (Expansionsphase):</u> N = 36	<u>Expansionsphase</u> Bis zum Abbruch der Behandlung mit Epcoritamab ^c <u>Follow-up:</u> 60 Tage nach der letzten Dosis von Epcoritamab <u>Datenschnitte:</u> 31. Januar 2022 30. Juni 2022 21. April 2023 <u>Studiendauer:</u> Maximal 3 Jahre nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten	Durchführung in 15 Zentren in Japan <u>Expansionsphase:</u> Start: 06. Januar 2021 Die Studie ist fortlaufend.	<u>Primärer Endpunkt (Dosisfindung):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dosislimitierende Toxizitäten • UE <u>Primärer Endpunkt (Expansionsphase)</u> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Lugano-Kriterien durch ein IRC bestimmt <u>Sekundäre Endpunkte (Expansionsphase)</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • TTNT • MRD-Rate Bestimmt durch IRC nach Lugano & LYRIC: <ul style="list-style-type: none"> - DOR - CR - DoCR - PFS - TTR

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> - TTCR • ORR nach LYRIC durch IRC • UE
<p>a: Beide Studien sind aufgeteilt in Dosisfindung (Phase-I) und Expansionsphase (Phase-II). Gegenstand der Nutzenbewertung ist jeweils die Expansionsphase, zu der die Ergebnisse dargestellt werden.</p> <p>b: Gegenstand der Nutzenbewertung ist jeweils die Kohorte DLBCL.</p> <p>c: Die Behandlung wurde aufgrund folgender Gründe abgebrochen: Progression der Erkrankung (inkludiert klinische Progression und dokumentierte radiologische Progression), UE, Tod, Rücktritt des Patienten, Entscheidung zu einer Transplantation oder andere Gründe.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels Fragebogen; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; IRC: Unabhängiges Review Komitee; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom, LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Patienten in der Studie; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; r/r: Rezidivierend oder refraktär; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Epcoritamab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GCT3013-01	<p>Fortlaufende Zyklen à 28 Tage (inkl. einer Aufdosierungsphase in Zyklus 1: Beginnend mit 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, finale Dosierung von 48 mg ab Tag 15. Die Gabe erfolgte subkutan mit einem Volumen von 1 ml während der Aufdosierung und 0,8 ml bei voller Dosis.</p> <p><u>Aufdosierungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1, Tag 1: 0,16 mg/Tag • Zyklus 1, Tag 8: 0,8 mg/Tag • Zyklus 1, Tag 15 und 22: 48 mg/Tag <p>Im Anschluss war die Dosierung wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 2 bis 3, Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg/Tag • Zyklus 4 bis 9, Tag 1 und 15: 48 mg/Tag • Ab Zyklus 10, Tag 1: 48 mg/Tag 	<p><u>Prämedikation:</u> Alle Patienten erhielten 30 bis 120 Minuten vor den ersten vier Dosen Epcoritamab (Zyklus 1) Corticosteroide, Antihistamine und Antipyretika. Corticosteroide wurden zudem im 1. Zyklus jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Gabe von Epcoritamab verabreicht.</p> <p>Die Gabe der Prämedikation und der CRS-Prophylaxe war bei den nachfolgenden Behandlungen mit Epcoritamab (ab Zyklus 2) optional.</p> <p>Trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der vierten Gabe von Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 22) ein CRS \geq Grad 2 auf, wurden jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Gabe von Epcoritamab erneut Corticosteroide verabreicht und für nachfolgende Dosen fortgesetzt, bis nach einer Gabe von Epcoritamab kein CRS mehr auftrat.</p> <p>Ein Krankenhausaufenthalt war nach der ersten vollen Dosis Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 15) für mindestens 24 Stunden vorgesehen.</p>
GCT3013-04	<p>Fortlaufende Zyklen à 28 Tage (inkl. einer Aufdosierungsphase in Zyklus 1: Beginnend mit 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, finale Dosierung von 24 mg oder 48 mg ab Tag 15. Die Gabe erfolgte subkutan mit einem Volumen von 1 ml während der Aufdosierung und 0,8 ml bei voller Dosis.</p> <p><u>Aufdosierungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1, Tag 1: 0,16 mg/Tag • Zyklus 1, Tag 8: 0,8 mg/Tag • Zyklus 1, Tag 15 und 22: 48 mg/Tag oder 24 mg/Tag <p>Im Anschluss war die Dosierung wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 2 bis 3, Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg/Tag oder 24 mg/Tag • Zyklus 4 bis 9, Tag 1 und 15: 48 mg/Tag oder 24 mg/Tag • Ab Zyklus 10, Tag 1: 48 mg/Tag oder 24 mg/Tag 	<p><u>Prämedikation:</u> Alle Patienten erhielten vor den ersten vier Dosen Epcoritamab (Zyklus 1) Corticosteroide, Antihistamine und Antipyretika. Corticosteroide wurden zudem im 1. Zyklus jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Gabe von Epcoritamab verabreicht.</p> <p>Die Gabe der Prämedikation und der CRS-Prophylaxe war bei den nachfolgenden Behandlungen mit Epcoritamab (ab Zyklus 2) optional.</p> <p>Trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der vierten Gabe von Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 22) ein CRS \geq Grad 2 auf, wurden jeweils an vier aufeinanderfolgenden Tagen nach der Gabe von Epcoritamab erneut Corticosteroide verabreicht und für nachfolgende Dosen fortgesetzt, bis nach einer Gabe von Epcoritamab kein CRS mehr auftrat.</p> <p>Ein Krankenhausaufenthalt war nach der ersten vollen Dosis Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 15) für mindestens 24 Stunden vorgesehen.</p>

Studie	Epcoritamab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom		

Tabelle 4-39: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Merkmal	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Alter (Jahre)		
MW (STD)	63,7 (12,63)	68,5 (8,22)
Median (min., max.)	66,0 (22; 83)	68,5 (44; 89)
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	66 (47,5)	10 (27,8)
65 – < 75 Jahre	44 (31,7)	18 (50,0)
≥ 75 Jahre	29 (20,9)	8 (22,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	85 (61,2)	17 (47,2)
Weiblich	54 (38,8)	19 (52,8)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	68 (48,9)	-
Asiatisch	27 (19,4)	36 (100) ^a
Andere	5 (3,6)	-
Nicht dokumentiert	39 (28,1)	-
ECOG-PS, n (%)		
0	67 (48,2)	21 (58,3)
1	67 (48,2)	13 (36,1)
2	5 (3,6)	2 (5,6)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
a: Die Studie GCT3013-04 wurde ausschließlich in Japan durchgeführt.		
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; STD: Standardabweichung		

Tabelle 4-40: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Merkmal	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
DLBCL Typ, n (%)		
De novo	97 (69,8)	30 (83,3)
Transformiert	40 (28,8)	6 (16,7)
Krankheitsart bei Erstdiagnose, n (%)		
FL	32 (23,0)	6 (16,7)
Marginalzonen Lymphom	5 (3,6)	0
Kleines lymphozytisches Lymphom	1 (0,7)	0
Andere	2 (1,4)	0
Unbekannt	2 (1,4)	0
Molekulare DLBCL-Klassifikation, n (%)		
GCB	65 (46,8)	8 (22,2)
ABC/nicht-GCB	56 (40,3)	16 (44,4)
Unbekannt	18 (12,9)	4 (11,1)
Nicht erhoben	0	1 (2,8)
Fehlend	0	7 (19,4)
Jahre seit der Erstdiagnose		
MW (STD)	3,2 (4,53)	4,6 (4,95)
Median (min.; max.)	1,6 (0,0; 28,4)	2,2 (0,3; 16,1)
Chromosomale Translokation nach Zentrallabor, n (%)		
Double-hit Lymphom	10 (7,2)	1 (2,8)
Triple-hit Lymphom	6 (4,3)	0
Andere	19 (13,7)	35 (97,2)
Nicht erhoben	104 (74,8)	0
Stadien nach Ann Arbor, n (%)		
I	4 (2,9)	2 (5,6)
IE	1 (0,7)	0
II	24 (17,3)	6 (16,7)
IIE	6 (4,3)	0
III	17 (12,2)	9 (25,0)
IIIE	1 (0,7)	1 (2,8)
IIIS	1 (0,7)	0
IIIE, S	0	0

Merkmal	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
IV	85 (61,2)	18 (50,0)
IPI, n (%)		
0 – 2	55 (39,6)	15 (41,7)
≥ 3	83 (59,7)	21 (58,3)
Unbekannt	1 (0,7)	0
B-Symptomatik, n (%)		
B-Symptome	20 (14,4)	2 (5,6)
Nachtschweiß	12 (8,6)	1 (2,8)
Gewichtsverlust ^a	4 (2,9)	1 (2,8)
Fieber	6 (4,3)	0
Extreme Erschöpfung	6 (4,3)	0
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
a: ≥ 10 % über die letzten sechs Monate		
ABC: Activated B-Cell; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; GCB: Germinal Center B-Cell; IPI: Internationaler prognostischer Index; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; S: Milz; STD: Standardabweichung		

Tabelle 4-41: Behandlungsspezifische Charakteristika der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Merkmal	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Patienten mit vorheriger systemischer Antilymphomtherapie, n (%)	139 (100)	36 (100)
Patienten mit vorheriger Strahlentherapie, n (%)	59 (42,4)	14 (38,9)
Patienten mit vorheriger Operation ^a , n (%)	20 (14,4)	4 (11,1)
Patienten mit vorheriger SZT, n (%)	26 (18,7)	7 (19,4)
autoSZT	26 (18,7)	7 (19,4)
Rezidiv (≤ 12 Monate nach autoSZT)	15 (10,8)	3 (8,3)
alloSZT	1 (0,7)	0
Vorherige systemische Therapien, n (%)		
anti-CD20	139 (100)	36 (100)
anti-CD19	7 (5,0)	1 (2,8)

Merkmal	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Alkylierungsmittel enthaltende Wirkstoffe	139 (100)	36 (100)
Anthrazykline	138 (99,3)	35 (97,2)
Nukleotide	115 (82,7)	26 (72,2)
Topo-Inhibitoren	93 (66,9)	27 (75,0)
PI3K-Inhibitoren	6 (4,3)	0
BCL2-Inhibitoren	4 (2,9)	0
Polatuzumab-Vedotin	13 (9,4)	1 (2,8)
CAR-T-Zelltherapie	53 (38,1)	0
Andere	139 (100)	36 (100)
Anzahl vorheriger systemischer Antilymphomtherapien		
MW (STD)	3,5 (1,71)	3,3 (1,63)
Median (min.; max.)	3,0 (2; 11)	3,0 (2; 8)
1, n (%)	0	0
2, n (%)	42 (30,2)	16 (44,4)
3, n (%)	45 (32,4)	9 (25,0)
≥ 4, n (%)	52 (37,4)	11 (30,6)
Monate seit der letzten Antilymphomtherapie		
MW (STD)	6,3 (15,30)	7,8 (10,98)
Median (min.; max.)	2,4 (0; 153)	2,8 (0,1; 39,3)
Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung, n (%)	81 (58,3)	20 (55,6)
Patienten, die refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinanderfolgenden Antilymphomtherapien sind, n (%)	103 (74,1)	21 (58,3)
Letzte systemische antineoplastische Therapie, n (%)	139 (100)	36 (100)
Refraktär ^b	114 (82,0)	29 (80,6)
Kein Ansprechen	65 (46,8)	21 (58,3)
Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Therapieabschluss	49 (35,3)	8 (22,2)
Rezidiv ^c	25 (18,0)	7 (19,4)
Begonnene Epcoritamab-Zyklen		
MW (STD)	10,3 (10,40)	9,5 (8,63)
Median (min.; max.)	5,0 (1; 34)	5,5 (1; 28)

Merkmal	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (STD)	9,3 (9,95)	8,5 (8,15)
Median (min.; max)	4,1 (0; 32)	5,0 (0; 25)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
a: Chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit DLBCL		
b: Patienten gelten als refraktär, wenn innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankungen auftritt oder eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen bestimmt wurde.		
c: Ein Rückfall liegt vor, wenn nach mehr als sechs Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung auftritt.		
allo: Allogen; auto: Autolog; BCL2: B-Zell-Lymphom 2; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PI3K: Phosphoinosid-3-Kinase; STD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; Topo: Topoisomerase		

Tabelle 4-42: Folgetherapien der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Folgetherapien, n (%)		
Patienten mit Folgetherapien	58 (41,7)	21 (58,3)
Patienten mit nachfolgender Strahlentherapie	16 (11,5)	4 (11,1)
Patienten mit nachfolgender SZT	7 (5,0)	1 (2,8)
alloSZT	6 (4,3)	1 (2,8)
autoSZT	1 (0,7)	0
Patienten mit nachfolgender CAR-T-Zelltherapie	11 (7,9)	4 (11,1)
Patienten mit nachfolgender systemischer Arzneimitteltherapie	43 (30,9)	19 (52,8)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
allo: Allogen; auto: Autolog; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation		

Tabelle 4-43: Disposition der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

	GCT3013-01 DLBCL (N = 139) n (%)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36) n (%)
Noch in Behandlung	25 (18,0)	8 (22,2)

	GCT3013-01 DLBCL (N = 139) n (%)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36) n (%)
Therapie abgebrochen	114 (82,0)	28 (77,8)
Primärer Grund für den Therapieabbruch		
Krankheitsprogression ^a	78 (56,1)	23 (63,9)
Klinische Progression	11 (7,9)	6 (16,7)
Krankheitsprogression gemäß Ansprechkriterien	67 (48,2)	17 (47,2)
UE	22 (15,8)	5 (13,9)
Tod	0	0
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (2,9)	0
Entscheidung für eine Transplantation	5 (3,6)	0
Andere	5 (3,6)	0
Noch in Studie	54 (38,8)	14 (38,9)
Studie abgebrochen	85 (61,2)	22 (61,1)
Primärer Grund für den Studienabbruch		
Tod	74 (53,2)	22 (61,1)
Lost-to-follow-up	1 (0,7)	0
Sponsor Entscheidung	0	0
Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten	10 (7,2)	0
Andere	0	0
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
a: Die Krankheitsprogression beinhaltet sowohl die klinische Progression als auch Progression dokumentiert durch Röntgenaufnahmen.		
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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.

Zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) liegen zwei nicht vergleichende Studien vor: Studie GCT3013-01 und Studie GCT3013-04 (Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Studiendesign Studie GCT3013-01 und Studie GCT3013-04

Die Zulassungsstudie GCT3013-01 und die unterstützende Studie GCT3013-04 liegen der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Epcoritamab zu Grunde. Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem r/r DLBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.

Bei der Zulassungsstudie GCT3013-01 handelt es sich um eine laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-I/II-Studie mit einer Dosisfindung, einer Expansionsphase mit einer geplanten Studiendauer von bis zu maximal fünf Jahren nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten. In diesem Dossier wird ausschließlich auf die Expansionsphase eingegangen. Das Ziel der Expansionsphase war die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bei Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Die Rekrutierung ist noch fortlaufend, wurde jedoch für Patienten mit einem r/r DLBCL bereits beendet. Es wurden insgesamt 139 Patienten mit einem r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien eingeschlossen.

Die unterstützende Studie GCT3013-04 ist eine laufende, nicht kontrollierte, offene, multizentrische, nationale Phase-I/II-Studie mit einer Dosis-Steigerungsphase und einer Expansionsphase mit einer geplanten Studiendauer von bis zu maximal drei Jahren nach Gabe der ersten Dosis des letzten eingeschlossenen Patienten. In diesem Dossier wird ausschließlich auf die Expansionsphase eingegangen. Die Rekrutierung war zum Datenschnitt vom 21. April 2023 noch fortlaufend und wurde am 30. Mai 2023 beendet. Es wurden bis zum vorliegenden Datenschnitt 36 Patienten ausschließlich asiatischer Herkunft und japanischer Abstammung mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien eingeschlossen.

Charakteristika der Studienpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind aus den beiden Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 nur Patienten mit r/r DLBCL relevant, die im Folgenden betrachtet werden.

Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 64 bzw. 69 Jahren und im Median bei 66,0 bzw. 68,5 Jahren. In der GCT3013-01 waren 47,5 % der Patienten unter 65 Jahren, während in der GCT3013-04 50,0 % der Patienten zwischen 65 und 74 Jahren waren. Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten war in der GCT3013-04 ausgeglichen. In der GCT3013-01 waren 61,2 % der Patienten männlich und größtenteils (48,9 %) kaukasischer Abstammung. Der ECOG-PS befand sich zum Großteil zwischen 0 und 1 (GCT3013-01:

jeweils 48,2 % 0 und 1; GCT3013-04: 0 = 58,3 %, 1 = 36,1 %) und bei 3,6 % bzw. 5,6 % der Patienten lag dieser bei 2.

Die meisten Patienten (69,8 % bzw. 83,3 %) hatten ein de novo DLBCL und eine molekulare Klassifikation von GCB (46,8 % bzw. 22,2 %) oder ABC/nicht-GCB (40,3 % bzw. 44,4 %). Im Schnitt waren 3,2 Jahre bzw. 4,6 Jahre seit der Erstdiagnose vergangen und im Median 1,6 bzw. 2,2 Jahre. Ein Großteil der Patienten (61,2 % bzw. 50,0 %) hatte ein DLBCL im Stadium IV nach Ann Arbor, während 12,2 % bzw. 25,0 % der Patienten ein DLBCL im Stadium III und 17,3 % bzw. 16,7 % der Patienten ein DLBCL im Stadium II hatten. Der IPI lag bei 59,7 % bzw. 58,3 % der Patienten bei ≥ 3 und 14,4 % bzw. 5,6 % der Patienten zeigten B-Symptome, wobei Nachtschweiß das häufigste davon war (8,6 % bzw. 2,8 %). Alle Patienten, sowohl in der GCT3013-01 als auch in der GCT3013-04, wurden bereits mit mindestens zwei systemischen Antilymphomtherapien, darunter mindestens einer anti-CD20-Therapie, vorbehandelt. Im Mittel hatten die Patienten bereits 3,5 bzw. 3,3 Vortherapien vor der Behandlung mit Epcoritamab, im Median jeweils 3,0, und die letzte Antilymphomtherapie lag im Mittel 6,3 Monate bzw. 7,8 Monate zurück und im Median 2,4 bzw. 2,8 Monate. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (58,3 % bzw. 55,6 %) handelte es sich um eine primäre refraktäre Erkrankung und 74,1 % bzw. 58,3 % der Patienten waren refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinanderfolgenden Antilymphomtherapien. Bis zum Datenschnitt vom 21. April 2023 hatten die Patienten bereits im Mittel 10,3 bzw. 9,5 Zyklen und im Median 5,0 bzw. 5,5 Zyklen durchlaufen. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 9,3 bzw. 8,5 Monate und im Median 4,1 bzw. 5,0 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Zulassungsstudie GCT3013-01 wurde weltweit, u. a. auch an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Die Studienpopulation war zu 48,9 % kaukasischer Abstammung. Aufgrund des Designs der Studie und der Patientencharakteristika sind die in der Studie beobachteten klinischen Effekte auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auch für die GCT3013-04 lassen sich die beobachteten klinischen Effekte aufgrund der Patientencharakteristika und des Designs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen:

- Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren auf. Die Altersverteilung ist jedoch breit und es können Patienten jeder Altersstufe betroffen sein [15]. In der Studie GCT3013-01 waren 52,6 % über 65 Jahre alt und in der Studie GCT3013-04 72,2 %.
- Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen [15]. Der Anteil an Männern in der Studie GCT3013-01 liegt bei 61,2 %, in der Studie GCT3013-04 sind es 47,2 %.
- Alle Patienten sind, wie in der deutschen S3-Leitlinie als Erstlinientherapie empfohlen [15], mit einer anti-CD20-Therapie vorbehandelt. Im Mittel hatten die Patienten über drei Vortherapien.

Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Tumorthherapie entsprechen der durch die deutschen S3-Leitlinie empfohlenen

Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Tumorthherapie in Deutschland [15].

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GCT3013-01	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
GCT3013-04	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT zur Verfügung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [27]. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität/Gesundheitszustand				Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Komplettes Ansprechen	EQ-5D-VAS	FACT-Lym	Unerwünschte Ereignisse
GCT3013-01	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
GCT3013-04	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	Das OS wurde definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod jeglicher Ursache. Der Überlebensstatus wurde auf Basis des FAS mindestens alle drei Jahre nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab überprüft und blieb fortbestehen bis der Patient verstarb oder aus der Studie ausschied. Wenn nicht bekannt war, ob ein Patient verstorben ist, dann wurde das OS zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient noch am Leben war, zensiert. Das OS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mittels KM-Plot dargestellt. Das mediane Überleben, das erste und dritte Quartil, sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.
GCT3013-04	Das OS wurde analog zu der Studie GCT3013-01 erhoben und berichtet.

FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; 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.

Da es sich um nicht randomisierte Studien ohne kontrollierte Intervention handelt, gelten diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt OS grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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 4-47: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
OS		
Anzahl Ereignisse, n (%)	77 (55,4)	22 (61,1)
Anzahl Zensierungen, n (%)	62 (44,6)	14 (38,9)
Mediane Beobachtungsdauer ^a Monate [95 %-KI]	25,5 [24,4; 26,1]	22,1 [21,2; 24,6]
OS^b Monate [95 %-KI]		
25 % Quartil	4,5 [2,9; 6,7]	5,7 [3,0; 11,0]
Median	19,4 [11,7; 27,7]	14,9 [8,4; NR]
75 % Quartil	NR [NR; NR]	NR [20,6; NR]
Geschätzte Überlebenschancen^b [95 %-KI]		
Monat 6	70,6 % [62,2 %; 77,5 %]	72,2 % [54,5 %; 84,0 %]
Monat 12	58,4 % [49,6 %; 66,2 %]	61,1 % [43,3 %; 74,8 %]
Monat 18	51,5 % [42,7 %; 59,6 %]	44,4 % [28,0 %; 59,6 %]
Monat 24	45,0 % [36,3 %; 53,3 %]	41,0 % [24,9 %; 56,5 %]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. a: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode b: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben		

Zusammenfassung der Ergebnisse zum OS

GCT3013-01

Die Anzahl der Ereignisse lag bei 55,4 % und das mediane OS betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 19,4 Monate.

GCT3013-04

Die Anzahl der Ereignisse lag bei 61,1 % und das mediane OS betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 14,9 Monate.

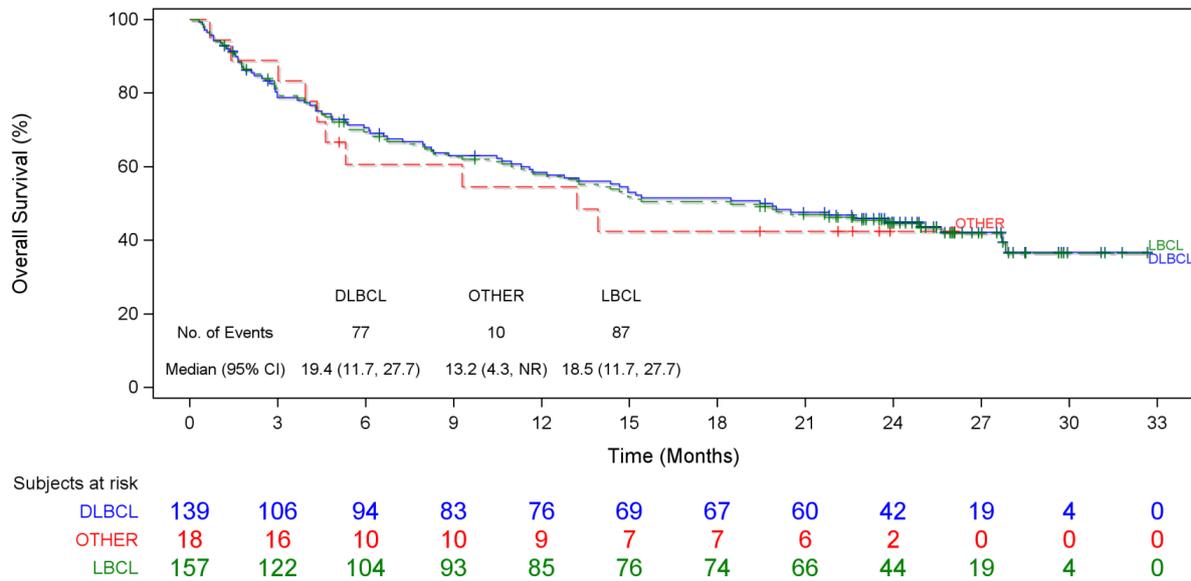


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie GCT3013-01 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; NR: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

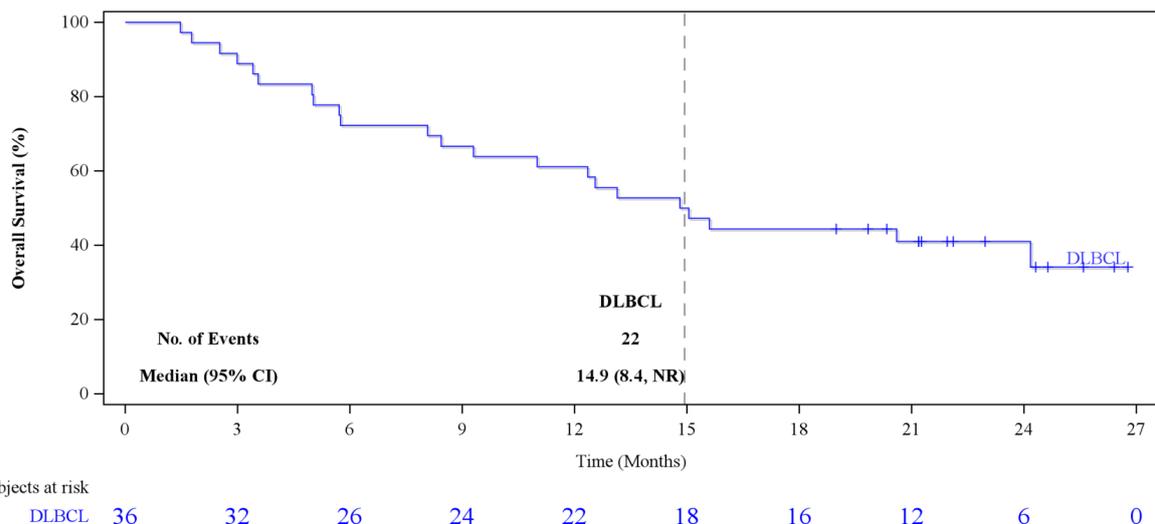


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie GCT3013-04 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; NR: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-04

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

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

4.3.2.3.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression wurde definiert als das früheste Datum der dokumentierten Progression, nachdem kein weiteres PR oder CR mehr erreicht wurde.</p> <p>Für die Analysen wurden zwei Definitionen des PFS verwendet. Für das Dossier wird die primäre Definition dargestellt, in der Patienten mit einer nachfolgenden Antilymphomtherapie ohne vorherige PD zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zur oder vor der nachfolgenden Antilymphomtherapie zensiert werden.</p> <p>Die Hauptanalyse des PFS erfolgte durch das IRC unter Berücksichtigung der Lugano-Kriterien auf Basis des FAS.</p> <p>Das PFS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mittels KM-Plot dargestellt. Das mediane PFS, das erste und dritte Quartil sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.</p>
GCT3013-04	Das PFS wurde analog zu der Studie GCT3013-01 erhoben und berichtet.
<p>CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen</p>	

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

Da es sich um nicht randomisierte Studien ohne kontrollierte Intervention handelt, gelten diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt PFS grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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: Ergebnisse für PFS (primäre Definition) gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
PFS primäre Definition		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	94 (67,6)	27 (75,0)
Anzahl der Zensierungen, n (%)	45 (32,4)	9 (25,0)
Zensierungsgründe, n (%)		
Klinischer Cut-off	32 (71,1)	9 (100)
Neue Antilymphomtherapie	11 (24,4)	0
Keine Post-Baseline Beurteilung	2 (4,4)	0
Mediane Beobachtungsdauer ^a Monate [95 %-KI]	22,4 [22,0; 23,0]	17,7 [16,7; 22,1]
PFS^b Monate [95 %-KI]		
25 % Quartil	1,4 [1,2; 1,8]	1,2 [0,8; 1,3]
Median	4,4 [3,0; 8,8]	4,1 [1,2; 14,8]
75 % Quartil	27,7 [16,7; NR]	NR [5,6; NR]
Geschätzter Anteil an Patienten mit PFS^b [95 %-KI]		
Monat 6	45,7 % [37,0 %; 54,0 %]	38,9 % [23,3 %; 54,2 %]
Monat 12	39,7 % [31,2 %; 48,0 %]	36,1 % [21,0 %; 51,4 %]
Monat 18	32,8 % [24,7 %; 41,1 %]	25,0 % [12,4 %; 39,8 %]
Monat 24	26,8 % [18,7 %; 35,5 %]	NR [NR; NR]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. a: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode b: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben		

Zusammenfassung der Ergebnisse zum PFS**GCT3013-01**

Die Anzahl der Ereignisse des PFS (primäre Definition) bewertet durch ein IRC nach Lugano-Kriterien lag bei 67,6 % und das mediane PFS betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 4,4 Monate.

GCT3013-04

Die Anzahl der Ereignisse des PFS (primäre Definition) bewertet durch ein IRC nach Lugano-Kriterien lag bei 75,0 % und das mediane PFS betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 4,1 Monate.

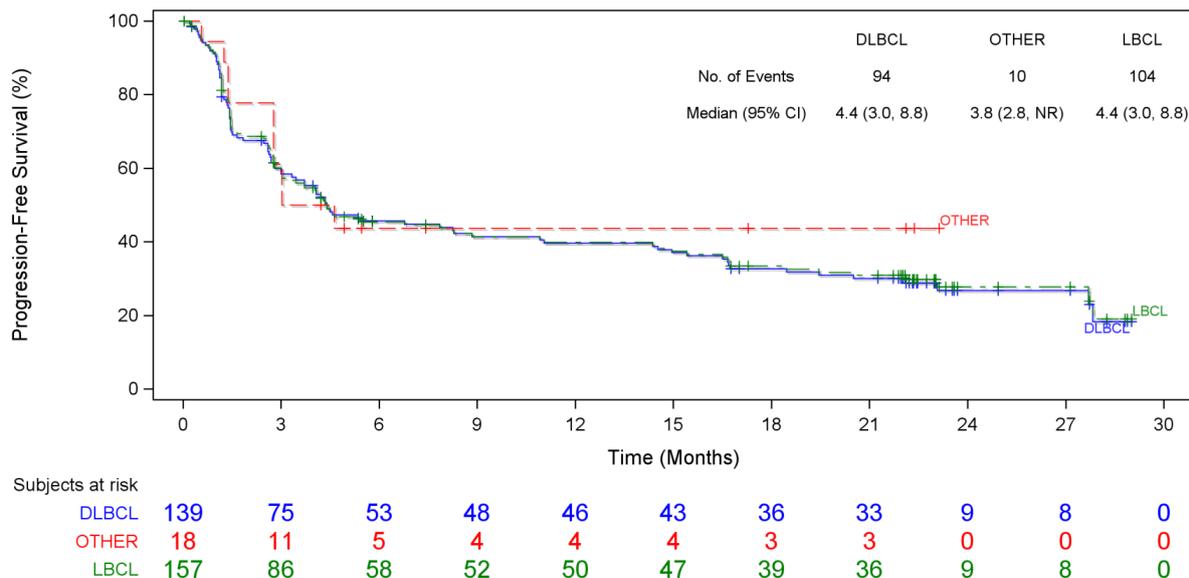


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC nach primärer PFS-Definition in der Studie GCT3013-01 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; NR: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

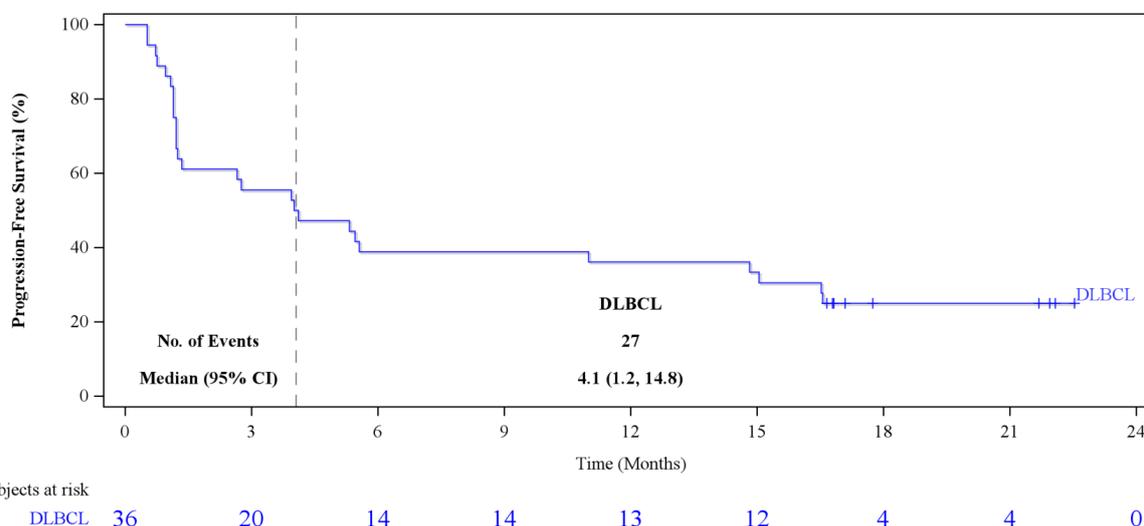


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC nach primärer PFS-Definition in der Studie GCT3013-04 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-04

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.3 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 4-50: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p><u>ORR</u></p> <p>Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten, die ein BOR in Form eines CR oder PR erreicht hatten. Dargestellt wurden der Anteil und der Prozentsatz an Patienten mit einem BOR in Form eines CR oder PR zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI.</p> <p>Zusätzlich wird das BOR vor Initiierung einer nachfolgenden Antilymphomtherapie betrachtet. Dargestellt wird für das BOR der Anteil an Patienten mit CR, PR, SD, PD oder nicht zu evaluierendem Ansprechen.</p> <p><u>DOR</u></p> <p>Die DOR wurde definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Geschätzt wurde die DOR mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und mittels KM-Plot dargestellt. Die mediane DOR, das erste und dritte Quartil sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.</p> <p><u>TTR</u></p> <p>Die TTR wurde definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen (PR oder besser) für Patienten mit entsprechendem Ansprechen. Die Zusammenfassung der TTR erfolgte deskriptiv.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens (ORR, BOR, DOR, TTR) wurde mittels IRC anhand der Lugano-Kriterien auf Basis des FAS bewertet.</p>
GCT3013-04	Die ORR ^a , DOR und TTR wurden analog zu der Studie GCT3013-01 erhoben und berichtet.
<p>a: ORR bezeichnet in der GCT3013-04 die objektive Ansprechrate.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; ORR: Gesamtansprechrage; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p>	

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

Da es sich um nicht randomisierte Studien ohne kontrollierte Intervention handelt, gelten diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für die Endpunkte ORR, DOR und TTR grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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.

ORR

Tabelle 4-51: Ergebnisse für ORR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	56 (40,3)	17 (47,2)
PR, n (%)	30 (21,6)	3 (8,3)
SD, n (%)	4 (2,9)	2 (5,6)
PD, n (%)	33 (23,7)	14 (38,9)
Nicht evaluierbar, n (%)	16 (11,5)	0
ORR, n (%) [95 %-KI]^a	86 (61,9) [53,3 %; 70,0 %]	20 (55,6) [38,1 %; 72,1 %]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
a: 95 %-KI basiert auf der Clopper and Pearson Methode.		
CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrage; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung		

Zusammenfassung der Ergebnisse zur ORR

GCT3013-01

Ein bestes Gesamtansprechen aus CR erreichten 40,3 % der Patienten und ein PR lag bei 21,6 % der Patienten vor. Somit ergab sich eine ORR von 61,9 % nach Lugano-Kriterien bewertet durch das IRC.

GCT3013-04

Ein bestes Gesamtansprechen aus CR erreichten 47,2 % der Patienten und ein PR lag bei 8,3 % der Patienten vor. Somit ergab sich eine ORR von 55,6 % nach Lugano-Kriterien bewertet durch das IRC.

DOR

Tabelle 4-52: Ergebnisse für DOR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
DOR		
Anzahl Ansprechen ^a , n	86	20
Anzahl Ereignis, n (%)	45 (52,3)	11 (55,0)
Anzahl Zensierungen, n (%)	41 (47,7)	9 (45,0)
Zensierungsgründe, n (%)		
Klinischer Cut-off	32 (78,0)	9 (100)
Neue Antilymphomtherapie	9 (22,0)	0
Lost-to-follow-up	0	0
Widerruf der Einwilligung	0	0
Mediane Beobachtungsdauer ^b , Monate [95 %-KI]	20,9 [20,6; 21,7]	16,6 [15,2; 20,8]
DOR^c Monate [95 %-KI]		
25 % Quartil	3,1 [1,6; 6,6]	4,2 [2,5; 13,4]
Median	17,3 [9,7; 26,5]	15,2 [4,2; NR]
75 % Quartil	NR [26,5; NR]	NR [15,2; NR]
Geschätzter Anteil der Patienten mit einem Ansprechen^c [95 %-KI]		
Monat 6	66,7 % [55,3 %; 75,9 %]	70,0 % [45,1 %; 85,3 %]
Monat 12	58,6 % [46,8 %; 68,6 %]	65,0 % [40,3 %; 81,5 %]
Monat 18	48,9 % [37,3 %; 59,5 %]	45,0 % [23,1 %; 64,7 %]
Monat 24	42,0 % [29,7 %; 53,9 %]	NR [NR; NR]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. a: Patienten mit einem BOR aus CR oder PR b: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode c: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; PR: Partielles Ansprechen		

Zusammenfassung der Ergebnisse zur DOR**GCT3013-01**

Von den insgesamt 86 Patienten mit einem Ansprechen (CR oder PR) hatten 52,3 % ein Ereignis und die mediane DOR betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 17,3 Monate.

GCT3013-04

Von den insgesamt 20 Patienten mit einem Ansprechen (CR oder PR) hatten 55,0 % ein Ereignis und die mediane DOR betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 15,2 Monate.

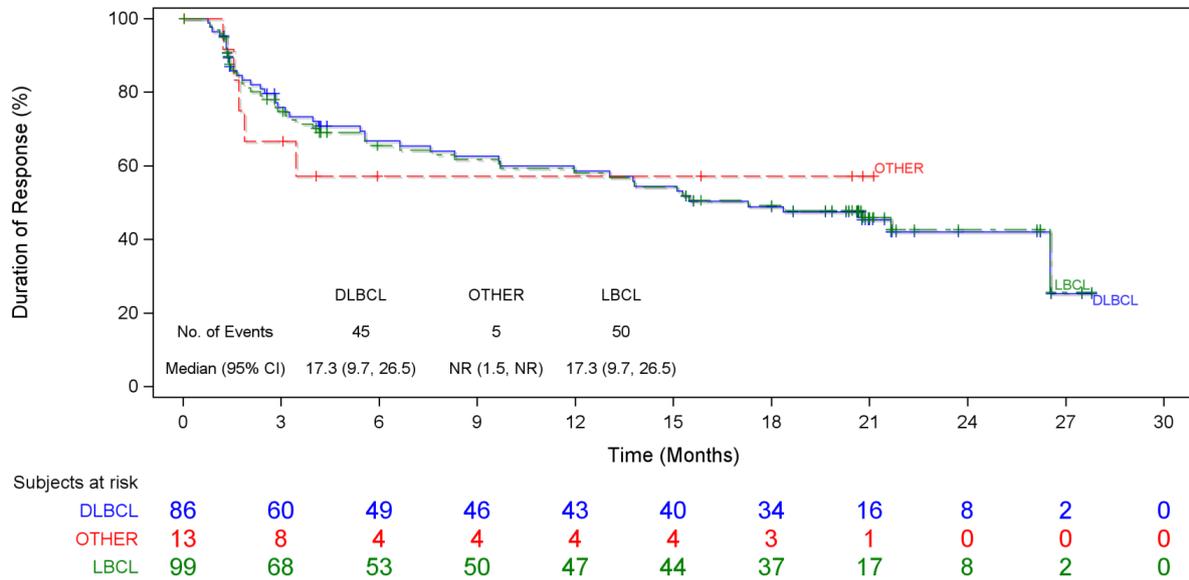


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für DOR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-01 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; NR: Nicht erreicht

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

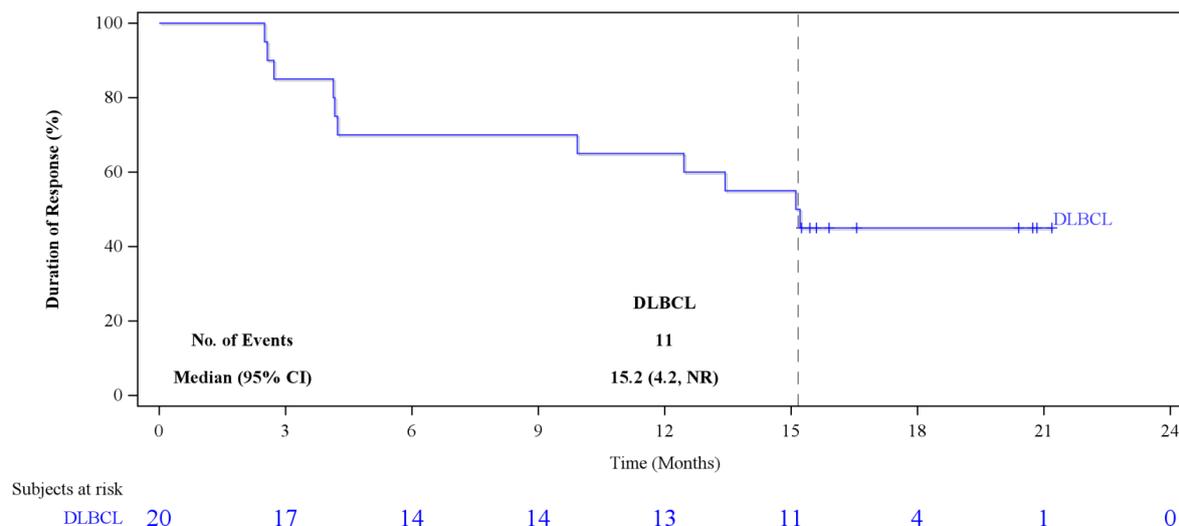


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für DOR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-04 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; NR: Nicht erreicht

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-04

TTR

Tabelle 4-53: Ergebnisse für TTR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
TTR		
Patienten mit Ansprechen ^a , n	86	20
Mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen, Monate (STD)	1,7 (0,96)	1,4 (0,31)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen, Monate [Q1; Q3]	1,4 [1,3; 1,6]	1,4 [1,2; 1,4]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.		
a: Patienten mit einem BOR aus CR oder PR		
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; PR: Partielles Ansprechen; STD: Standardabweichung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen		

Zusammenfassung der Ergebnisse zur TTR*GCT3013-01*

Bei den insgesamt 86 Patienten mit einem besten Gesamtansprechen aus CR oder PR betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des ersten Ansprechens 1,7 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag bei 1,4 Monaten.

GCT3013-04

Bei den insgesamt 20 Patienten mit einem besten Gesamtansprechen aus CR oder PR betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des ersten Ansprechens 1,4 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag bei 1,4 Monaten.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.1.4 Komplettes Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von CR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p><u>CR</u></p> <p>Die CR-Rate wurde definiert als der Anteil an Patienten mit dem BOR des CR. Dargestellt wurden der Anteil und der Prozentsatz an Patienten mit einem CR zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI.</p> <p><u>DoCR</u></p> <p>Die DoCR wurde definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten CR bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Geschätzt wurde die DoCR mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und mittels KM-Plot dargestellt. Die mediane DoCR, das erste und dritte Quartil, sowie das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden auf Basis der log-log-Transformation berechnet und dargestellt.</p> <p><u>TTCR</u></p> <p>Die TTCR ist definiert als die Zeit in Tagen ab Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten kompletten Ansprechen für Patienten mit komplettem Ansprechen. Die Zusammenfassung des TTCR erfolgte deskriptiv.</p> <p>Die Beurteilung des Ansprechens (CR, DoCR, TTCR) wurde mittels IRC anhand der Lugano-Kriterien auf Basis des FAS bewertet.</p>
GCT3013-04	Das CR, DoCR und TTCR wurden analog zu der Studie GCT3013-01 erhoben und berichtet.
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Da es sich um nicht randomisierte Studien ohne kontrollierte Intervention handelt, gelten diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für die Endpunkte CR, DoCR und TTCR grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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.

CR

Tabelle 4-55: Ergebnisse für CR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
CR, n (%) [95 %-KI] ^a	56 (40,3) [32,1 %; 48,9 %]	17 (47,2) [30,4 %; 64,5 %]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023		
a: 95 %-KI basiert auf der Clopper and Pearson Methode.		
CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis		

Zusammenfassung der Ergebnisse zu CR

GCT3013-01

In der Studie GCT3013-01 erreichten 40,3 % der Patienten ein CR bewertet durch das IRC nach Lugano-Kriterien.

GCT3013-04

In der Studie GCT3013-04 erreichten 47,2 % der Patienten ein CR bewertet durch das IRC nach Lugano-Kriterien.

DoCR

Tabelle 4-56: Ergebnisse für DoCR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
DoCR		
Anzahl Ansprechen ^a , n	56	17
Anzahl Ereignis, n (%)	19 (33,9)	8 (47,1)
Anzahl Zensierungen, n (%)	37 (66,1)	9 (52,9)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
Zensierungsgründe, n (%)		
Klinischer Cut-off	31 (83,8)	9 (100)
Neue Antilymphomtherapie	6 (16,2)	0
Lost-to-follow-up	0	0
Widerruf der Einwilligung	0	0
Mediane Beobachtungsdauer ^b (Monate) [95 %-KI]	20,6 [19,2; 21,0]	15,2 [14,1; 19,8]
DoCR^c Monate [95 %-KI]		
25 % Quartil	12,4 [9,5; 20,8]	4,2 [1,2; 15,1]
Median	25,1 [20,8; NR]	15,1 [2,7; NR]
75 % Quartil	NR [25,1; NR]	NR [15,1; NR]
Geschätzter Anteil an Patienten mit einem kompletten Ansprechen^c [95 %-KI]		
Monat 6	92,1 % [80,3 %; 97,0 %]	70,6 % [43,1 %; 86,6 %]
Monat 12	77,4 % [62,9 %; 86,8 %]	58,2 % [31,7 %; 77,5 %]
Monat 18	66,2 % [50,8 %; 77,9 %]	48,5 % [21,6 %; 71,1 %]
Monat 24	61,8 % [44,9 %; 74,9 %]	NR [NR; NR]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. a: Patienten mit einem BOR aus CR b: Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode c: Basierend auf dem Kaplan-Meier-Schätzer BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht		

Zusammenfassung der Ergebnisse zur DoCR

GCT3013-01

Von den insgesamt 56 Patienten mit einem CR wurde bei 33,9 % ein Ereignis beobachtet. Die mediane DoCR betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 25,1 Monate.

GCT3013-04

Von den insgesamt 17 Patienten mit einem CR wurde bei 47,1 % ein Ereignis beobachtet. Die mediane DoCR betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 15,1 Monate.

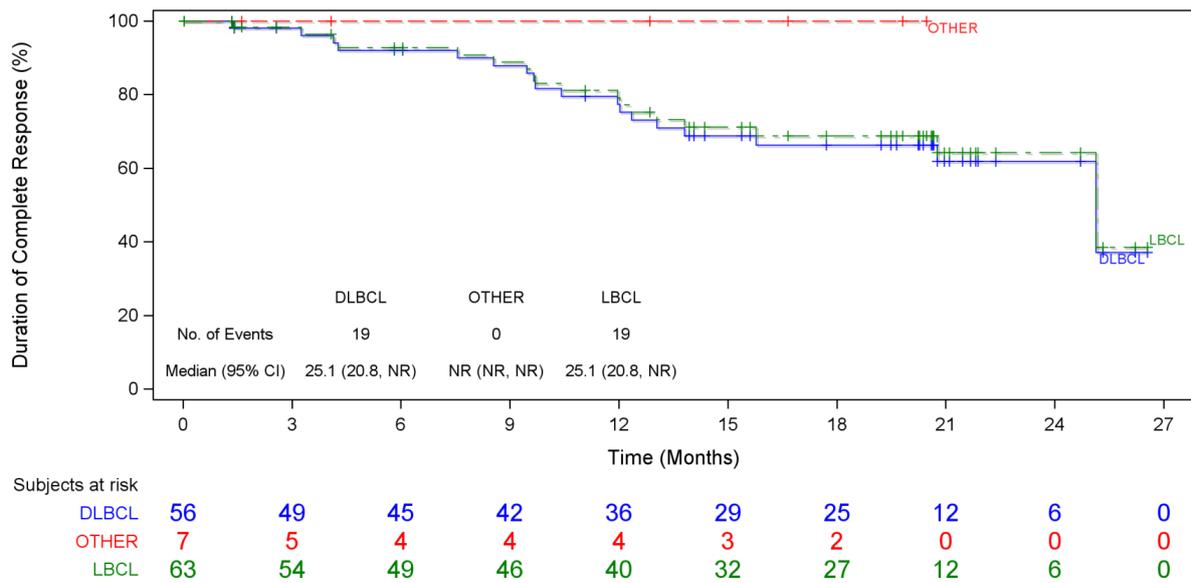


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-01 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; NR: Nicht erreicht

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

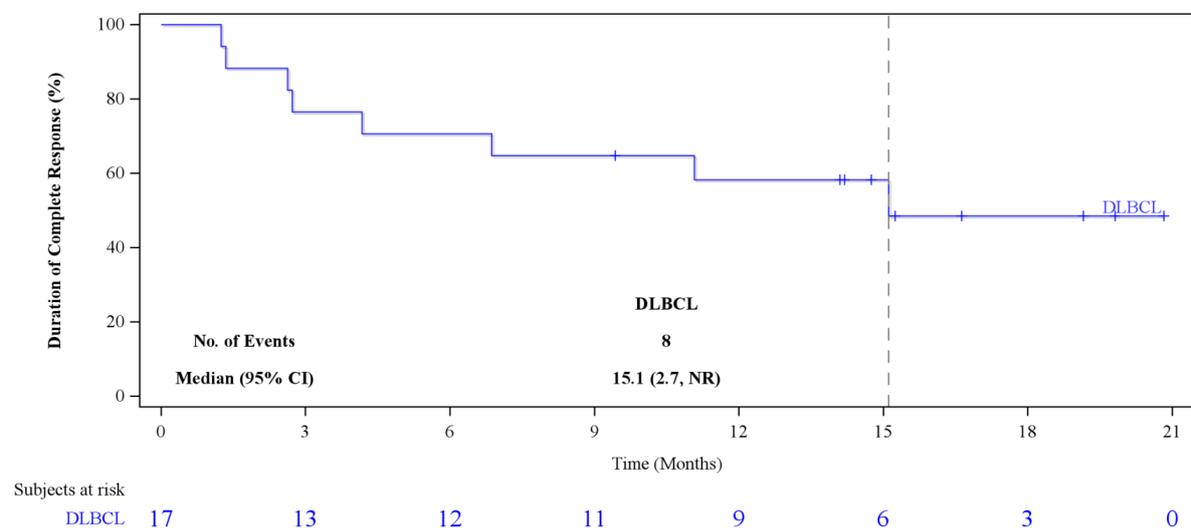


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für DoCR bewertet nach Lugano-Kriterien durch ein IRC in der Studie GCT3013-04 (FAS)

CI: Konfidenzintervall; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; NR: Nicht erreicht

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-04

TTCR

Tabelle 4-57: Ergebnisse für TTCR gemäß IRC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Lugano-Kriterien; FAS)

Endpunkt	GCT3013-01 DLBCL (N = 139)	GCT3013-04 DLBCL (N = 36)
TTCR		
Patienten mit komplettem Ansprechen ^a , n	56	17
Mittlere Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen, Monate (STD)	4,0 (4,06)	2,9 (1,80)
Mediane Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen, Monate [Q1; Q3]	2,6 [1,4; 4,3]	2,7 [1,5; 2,8]
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. a: Patienten mit einem BOR aus CR BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review Komitee; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; STD: Standardabweichung; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen		

Zusammenfassung der Ergebnisse zur TTCR**GCT3013-01**

Bei den insgesamt 56 Patienten mit einem BOR aus CR betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des ersten kompletten Ansprechens 4,0 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen lag bei 2,6 Monaten.

GCT3013-04

Bei den insgesamt 17 Patienten mit einem BOR aus CR betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des ersten kompletten Ansprechens 2,9 Monate. Die mediane Zeit bis zum ersten kompletten Ansprechen lag bei 2,7 Monaten.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.5 Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	Die EQ-5D-VAS dokumentiert den selbstberichteten Gesundheitszustand der Patienten über eine visuelle Analogskala. Die Skalierung reicht von 0 bis 100, bei der 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand beschreibt und 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand [18]. Dokumentiert wurde die EQ-5D-VAS jeweils immer am ersten Tag des ersten, dritten, fünften, siebten und neunten Zyklus und am Ende der Behandlung unter Verwendung des FAS. Für Auswertungen bezogen auf die Veränderung gegenüber Baseline wird das PRO-Analysis Set verwendet. Die Darstellung erfolgte deskriptiv und die gemittelte absolute Änderung von Baseline zu jedem dokumentierten Zeitpunkt wurde grafisch dargestellt.
GCT3013-04	Die EQ-5D-VAS wurde nicht erhoben.
EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt	

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.

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkte EQ-5D-VAS grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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 4-59: Rücklaufquoten zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	DLBCL Rücklaufquote n/N (%)
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	128/139 (92,1)
Zyklus 3 Tag 1	34/96 (35,4) ^a
Zyklus 5 Tag 1	69/75 (92,0)
Zyklus 7 Tag 1	55/60 (91,7)
Zyklus 9 Tag 1	48/52 (92,3)
Therapieende ^b	60/114 (52,6)

Zeitpunkt	DLBCL Rücklaufquote n/N (%)
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.</p> <p>a: Die Rücklaufquote fiel geringer aus, weil der Zeitpunkt erst zu Protokollamendment 7 ergänzt wurde.</p> <p>b: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl an Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung sind; n: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben</p>	

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu EQ-5D-VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	128	63,1 (22,96)	67,0	49,0; 80,0	0,0; 100,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	34	79,2 (16,24)	81,0	70,0; 90,0	29,0; 100,0	33	9,1 (17,06)	5,0	0,0; 17,0	-20,0; 48,0
Zyklus 5 Tag 1	69	74,5 (18,07)	79,0	68,0; 89,0	20,0; 100,0	64	10,3 (22,88)	8,5	-4,5; 21,0	-46,0; 64,0
Zyklus 7 Tag 1	55	78,6 (17,21)	85,0	70,0; 90,0	20,0; 100,0	53	12,2 (21,87)	10,0	0,0; 22,0	-57,0; 61,0
Zyklus 9 Tag 1	48	81,5 (15,13)	85,0	74,0; 90,0	32,0; 100,0	46	16,6 (22,83)	11,5	0,0; 32,0	-20,0; 74,0
Therapieende ^a	60	63,8 (20,81)	68,5	50,5; 80,0	0,0; 100,0	56	-0,5 (23,04)	0,0	-12,0; 6,0	-80,0; 62,0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.
 Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.
 a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.
 EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung

Zusammenfassung der Ergebnisse zu EQ-5D-VAS

In der Studie GCT3013-01 wurde unter der Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im EQ-5D-VAS beobachtet. So lag die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 bei 16,6 über dem zu Baseline erhobenen Wert, bei einer Rücklaufquote von 92,3 %. Der Gesundheitsstatus hat sich zu Zyklus 9 gegenüber Baseline unter der Epcoritamab Therapie verbessert.

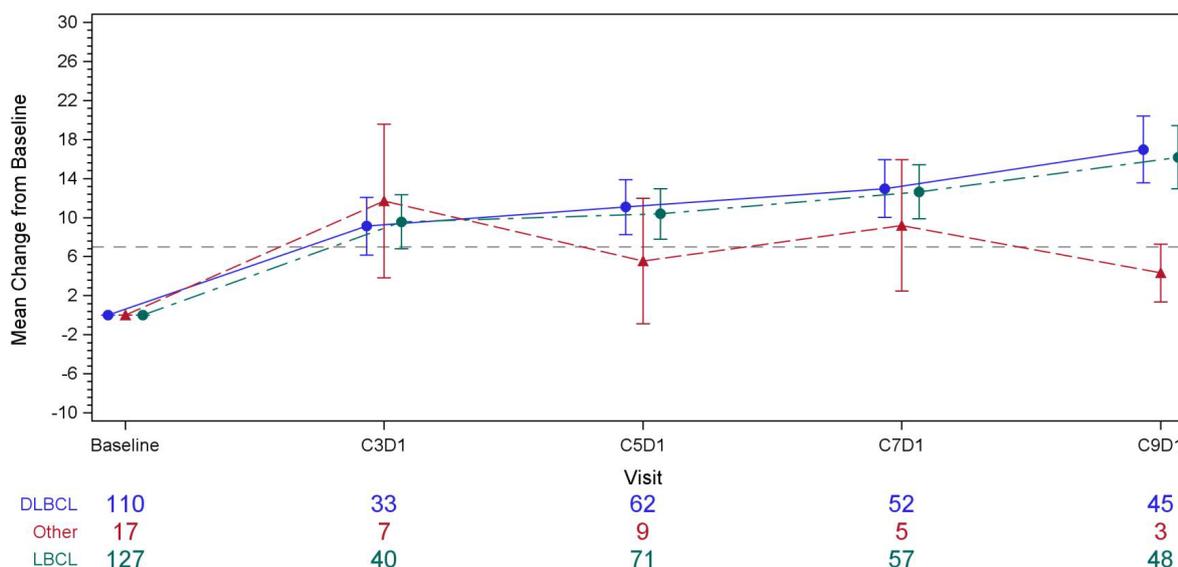


Abbildung 14: Verlaufskurve für EQ-5D-VAS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von FACT-Lym – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p>Der FACT-Lym dokumentiert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Lymphom über einen Fragebogen, der aus dem allgemeinen Messinstrument FACT-G und dem krankheitsspezifischen Modul FACT-LymS besteht.</p> <p>Der FACT-Lym ist ein vollständig validierter Fragebogen zur Lebensqualität, der für Patienten mit Lymphomen geeignet ist und ein Modul enthält, das die spezifischen Anliegen von Patienten mit Lymphomen bewertet.</p> <p>FACT-G besteht aus 27 Fragen auf der fünfstufigen Likert-Skala (gar nicht, ein wenig, ein bisschen, ziemlich, sehr viel) zu den folgenden vier Subskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physisches Wohlbefinden (7 Fragen) • Soziales/familiäres Wohlbefinden (7 Fragen) • Emotionales Wohlbefinden (6 Fragen) • Funktionales Wohlbefinden (7 Fragen) <p>Der Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) besteht aus 15 weiteren Fragen mit selbiger fünfstufiger Likert-Skala.</p> <p>Aus den Ergebnissen des Fragebogens lassen sich die folgenden Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym (Gesamt) (FACT-G + FACT-LymS); 0 – 168 Punkte • FACT-G; 0 – 108 Punkte • FACT-LymS; 0 – 60 Punkte • FACT-Lym TOI (Physisches Wohlbefinden + Funktionales Wohlbefinden + FACT-LymS); 0 – 116 Punkte <p>Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Dokumentiert wurde der FACT-Lym jeweils am ersten Tag der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 9 sowie am Ende der Behandlung unter Verwendung des FAS. Für Auswertungen bezogen auf die Veränderung gegenüber Baseline wird das PRO-Analysis Set verwendet. Die Darstellung erfolgte deskriptiv und die gemittelte absolute Änderung von Baseline zu jedem dokumentierten Zeitpunkt wurde grafisch dargestellt.</p>
GCT3013-04	FACT-Lym wurde nicht erhoben.
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TOI: Trial Outcome Index	

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.

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie ohne kontrollierte Intervention handelt, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt FACT-Lym grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten zu FACT-Lym aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	DLBCL Rücklaufquote n/N (%)
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122/139 (87,8)
Zyklus 2 Tag 1	108/120 (90,0)
Zyklus 3 Tag 1	32/42 (76,2)
Zyklus 4 Tag 1	75/83 (90,4)
Zyklus 5 Tag 1	63/75 (84,0)
Zyklus 6 Tag 1	56/65 (86,2)
Zyklus 7 Tag 1	52/60 (86,7)
Zyklus 8 Tag 1	48/55 (87,3)
Zyklus 9 Tag 1	43/52 (82,7)
Zyklus 10 Tag 1	46/50 (92,0)
Zyklus 11 Tag 1	45/48 (93,8)
Zyklus 12 Tag 1	44/46 (95,7)
Zyklus 13 Tag 1	36/45 (80,0)
Zyklus 14 Tag 1	34/43 (79,1)
Zyklus 15 Tag 1	34/41 (82,9)
Zyklus 16 Tag 1	34/39 (87,2)
Zyklus 17 Tag 1	33/38 (86,8)
Zyklus 18 Tag 1	32/38 (84,2)
Zyklus 19 Tag 1	31/34 (91,2)
Zyklus 20 Tag 1	29/34 (85,3)
Zyklus 21 Tag 1	29/34 (85,3)
Zyklus 22 Tag 1	28/32 (87,5)
Zyklus 23 Tag 1	27/29 (93,1)
Zyklus 24 Tag 1	27/29 (93,1)
Zyklus 25 Tag 1	25/26 (96,2)
Zyklus 26 Tag 1	21/22 (95,5)
Zyklus 27 Tag 1	19/20 (95,0)
Zyklus 28 Tag 1	14/14 (100)
Zyklus 29 Tag 1	11/12 (91,7)
Zyklus 30 Tag 1	8/8 (100)
Zyklus 31 Tag 1	6/6 (100)
Zyklus 32 Tag 1	2/2 (100)
Zyklus 33 Tag 1	0/1
Zyklus 34 Tag 1	0/1

Zeitpunkt	DLBCL Rücklaufquote n/N (%)
Therapieende ^a	55/114 (48,2)
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl an Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung sind; n: Anzahl an Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben	

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym (Gesamt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122	118,7 (25,29)	123,0	105,0; 138,0	49,0; 164,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	32	133,8 (21,70)	139,0	120,5; 147,8	69,0; 168,0	31	7,7 (15,21)	3,0	-1,0; 16,0	-17,0; 41,0
Zyklus 5 Tag 1	63	131,0 (21,13)	134,0	118,0; 145,5	76,0; 167,0	57	9,1 (19,32)	10,0	-2,0; 21,0	-53,0; 50,0
Zyklus 7 Tag 1	52	137,3 (20,40)	140,5	128,7; 149,5	85,0; 167,0	47	10,2 (19,22)	12,0	1,0; 20,3	-59,0; 50,0
Zyklus 9 Tag 1	43	136,4 (18,34)	140,0	124,0; 149,0	85,0; 164,0	39	10,3 (20,74)	7,0	1,5; 19,0	-52,0; 56,0
Therapieende ^a	55	118,5 (22,99)	122,0	101,3; 134,8	57,0; 157,0	48	-1,6 (16,17)	-2,6	-12,3; 10,5	-59,0; 35,0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.

FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122	42,4 (10,00)	44,0	37,0; 50,0	11,0; 60,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	32	48,2 (7,48)	48,5	45,0; 54,0	32,0; 60,0	31	3,6 (6,98)	2,0	-1,0; 7,0	-8,0; 23,0

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

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Zyklus 5 Tag 1	63	47,9 (7,73)	50,0	42,0; 54,0	28,0; 60,0	57	4,1 (7,02)	3,0	0,0; 8,0	-17,0; 21,0
Zyklus 7 Tag 1	52	50,5 (7,88)	52,0	49,0; 56,0	26,0; 60,0	47	5,4 (8,04)	6,0	1,0; 10,0	-27,0; 23,0
Zyklus 9 Tag 1	43	51,1 (6,36)	53,0	47,0; 56,0	32,0; 60,0	39	5,7 (7,73)	4,0	1,0; 12,0	-8,0; 24,0
Therapieende ^a	55	43,9 (8,36)	45,0	39,0; 50,0	16,0; 58,0	48	0,6 (6,76)	1,0	-4,0; 5,0	-25,0; 16,0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen.

FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung

Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-G aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122	76,3 (16,74)	77,5	67,0; 88,0	32,0; 106,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	32	85,6 (15,60)	87,2	78,8; 97,8	37,0; 108,0	31	4,1 (9,79)	3,0	-1,0; 11,0	-10,0; 27,0
Zyklus 5 Tag 1	63	83,1 (15,70)	84,0	78,0; 94,0	48,0; 108,0	57	4,9 (14,62)	7,0	-1,8; 11,3	-55,0; 31,0
Zyklus 7 Tag 1	52	86,8 (14,97)	89,9	80,0; 98,0	47,0; 108,0	47	4,9 (13,29)	7,2	0,0; 13,2	-32,0; 28,0
Zyklus 9 Tag 1	43	85,3 (14,34)	87,0	76,0; 95,0	49,0; 106,0	39	4,6 (15,53)	2,0	-1,0; 12,0	-54,0; 32,0
Therapieende ^a	55	74,6 (15,85)	76,0	64,0; 86,5	31,0; 102,0	48	-2,2 (11,08)	-2,1	-10,0; 6,0	-34,0; 22,0

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

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen. FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung</p>										

Tabelle 4-66: Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu FACT-Lym TOI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Werte pro Zeitpunkt					Veränderung zu Baseline				
	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max	N	MW (STD)	Median	Q1; Q3	Min; Max
Baseline (Zyklus 1 Tag 1)	122	79,7 (20,03)	82,0	68,0; 94,0	27,0; 114,0	-	-	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	32	90,8 (15,46)	92,0	80,5; 101,0	50,0; 116,0	31	5,0 (12,26)	2,0	-3,0; 13,0	-17,0; 36,0
Zyklus 5 Tag 1	63	89,7 (15,58)	89,0	79,0; 102,0	51,0; 115,0	57	7,4 (14,62)	9,0	-2,0; 18,0	-31,0; 39,0
Zyklus 7 Tag 1	52	94,8 (14,40)	97,0	87,5; 105,0	59,0; 115,0	47	8,9 (15,21)	10,0	1,0; 15,0	-43,0; 46,0
Zyklus 9 Tag 1	43	94,2 (13,06)	93,0	85,0; 106,0	63,0; 116,0	39	8,5 (15,52)	5,0	0,0; 18,0	-23,0; 50,0
Therapieende ^a	55	81,1 (17,30)	85,0	70,0; 95,0	34,0; 110,0	48	-0,6 (12,66)	-0,5	-8,0; 8,5	-51,0; 24,0
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. a: Therapieende bezieht sich auf den Zeitpunkt, an dem ein Patient die Behandlung abbrach. Dies kann zeitlich auch vor Tag 1 des Zyklus 9 liegen. FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingehen; STD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index</p>										

Zusammenfassung der Ergebnisse zu FACT-Lym

FACT-Lym (Gesamt)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym Gesamtscore zeigt in der Studie GCT3013-01 eine Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab. Zum Zyklus 9 hat sich der Wert im Mittel um 10,3 Punkte im Vergleich zu Baseline verändert. Dies zeigt eine Verbesserung in der Lebensqualität gegenüber Baseline der Patienten unter der Epcoritamab Therapie.

FACT-LymS

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-LymS zeigt sich in der Studie GCT3013-01 bis zum Zyklus 9 unter der Epcoritamab Therapie eine stetige Verbesserung. Die mittlere Veränderung zu Zyklus 9 im Vergleich zu Baseline beträgt 5,7 Punkte.

FACT-G

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert sich für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab in der Studie GCT3013-01 zu den jeweils herangezogenen Erhebungszeitpunkten des dritten, fünften, siebten sowie neunten Zyklus. So beträgt die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline zu Zyklus 9 4,6 Punkte.

FACT-Lym TOI

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym TOI zeigt sich in der Studie GCT3013-01 bis zum Zyklus 9 eine stetige Verbesserung für Patienten unter der Epcoritamab Therapie. Die mittlere Veränderung zu Zyklus 9 im Vergleich zu Baseline beträgt 8,5 Punkte.

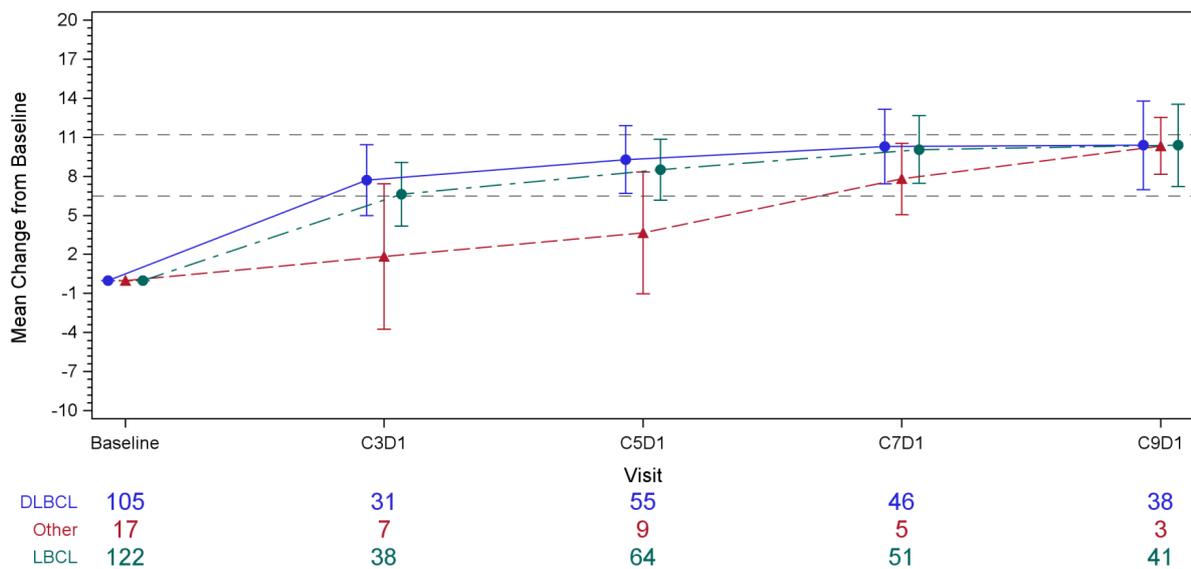


Abbildung 15: Verlaufskurve für FACT-Lym (Gesamt) (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

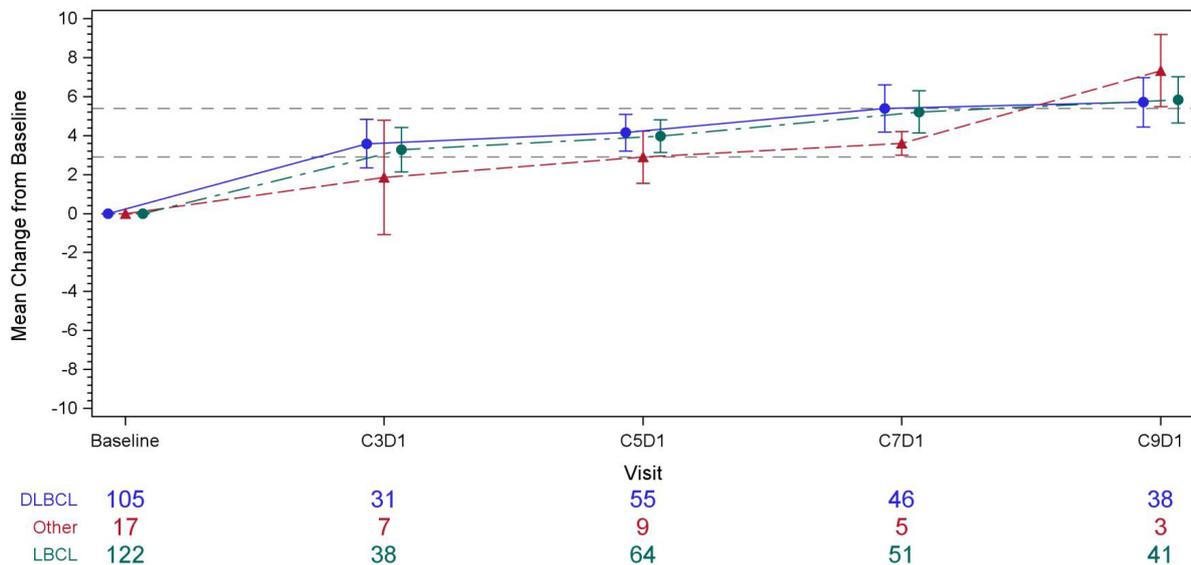


Abbildung 16: Verlaufskurve für FACT-LymS (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

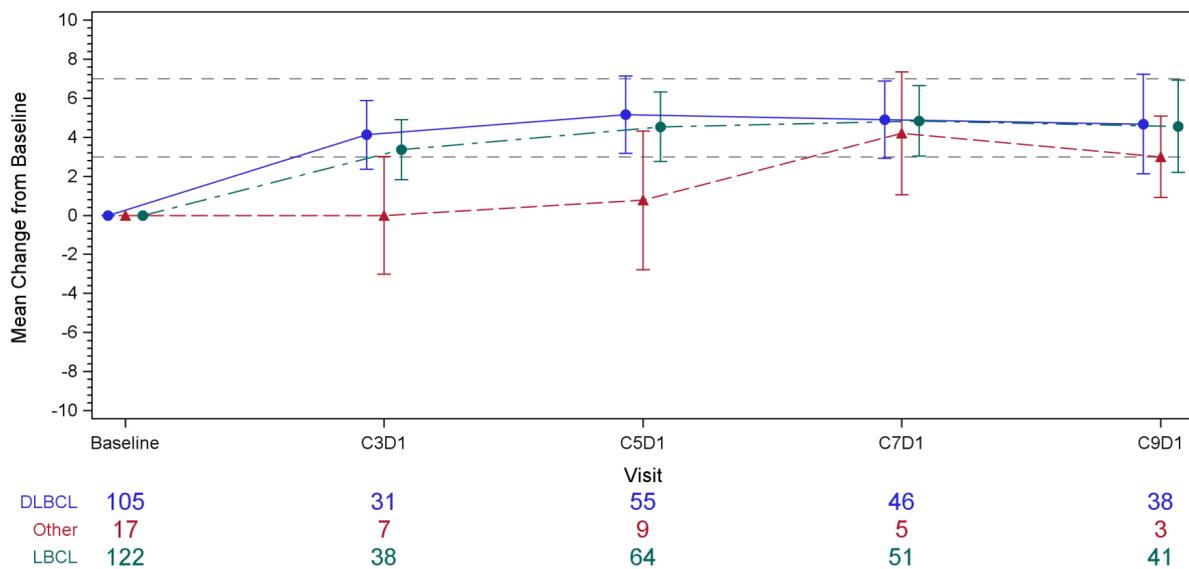


Abbildung 17: Verlaufskurve für FACT-G (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

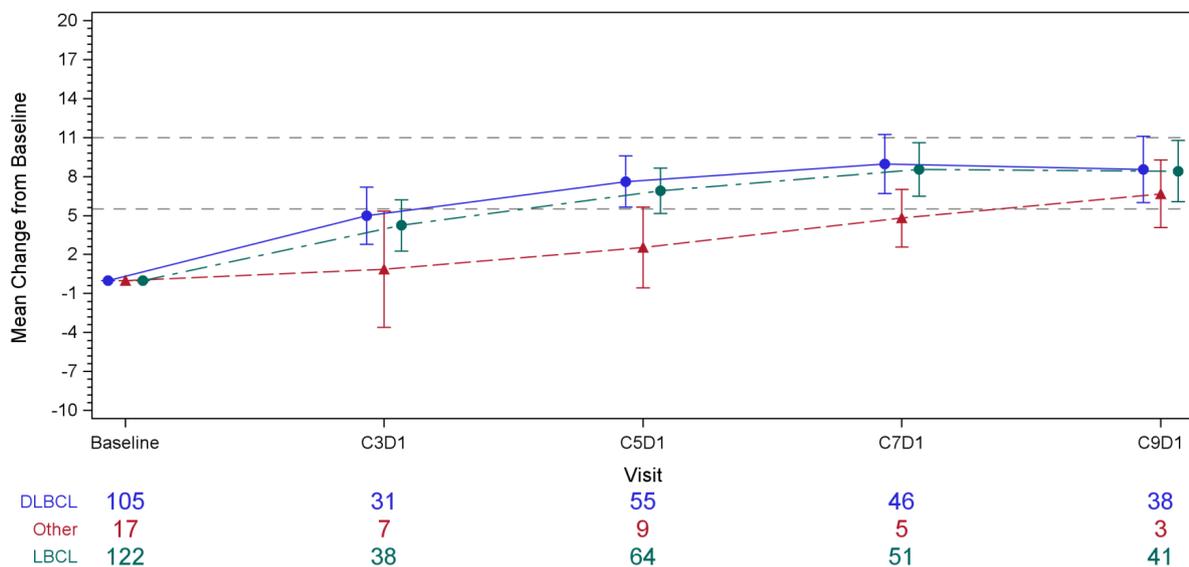


Abbildung 18: Verlaufskurve für FACT-Lym TOI (mittlere Veränderung zu Baseline) in der Studie GCT3013-01 (PRO-Analysis Set)

Eine Veränderung > 0 stellt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TOI: Trial Outcome Index

Quelle: Analysen (Datenschnitt: 21. April 2023) GCT3013-01

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
GCT3013-01	<p><i>Gesamtraten UE</i></p> <p>Gesamtraten UE wurden gemäß der Formatvorlage in den Kategorien jeglichen Grades, schwerwiegende UE, UE CTCAE-Grad ≥ 3, UE, die zu Behandlungsabbruch, -unterbrechung bzw. -verzögerung führten, sowie UE, die zum Tod führten, dargestellt.</p> <p><i>UESI</i></p> <p>Folgende präspezifizierte UESI wurden jeweils nach Schweregraden gesamt, schwer und schwerwiegend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRS • ICANS • CTLS <p><i>Häufige UE nach SOC und PT</i></p> <p>Es wurden häufige UE gemäß der Formatvorlage in folgenden Kategorien gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT (≥ 10 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) • SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten mit Ereignis oder ≥ 1 % der Patienten, aber mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm) • UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptive Analysen; mindestens ein Patient in einem Behandlungsarm) <p>Die Analysen nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem SAF und dargestellt wird jeweils die Anzahl an Ereignissen zusammen mit dem Prozentsatz.</p>
GCT3013-04	<p>UE wurden analog zu der Studie GCT3013-01 erhoben und berichtet.</p> <p>UE, die auf die Progression der Erkrankung zurückzuführen waren, wurden nicht als UE oder SUE berichtet.</p> <p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>

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

Da es sich um nicht randomisierte Studien ohne kontrollierte Intervention handelt, gelten diese aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde für den Endpunkt UE grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

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

Gesamtraten UE

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Ereignis	DLBCL	
	GCT3013-01 N = 139 n (%)	GCT3013-04 N = 36 n (%)
Anzahl Patienten mit mindestens einem		
UE jeglichen Grades	138 (99,3)	36 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	96 (69,1)	30 (83,3)
SUE	95 (68,3)	17 (47,2)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	22 (15,8)	5 (13,9)
UE, die zur Unterbrechung/Verzögerung der Dosis führten	55 (39,6)	17 (47,2)
UE, die zum Tod führten	17 (12,2)	0
UESI jeglichen Grades		
CRS	69 (49,6)	30 (83,3)
ICANS	9 (6,5)	1 (2,8)
CTLS	2 (1,4)	0
Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorsyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Gesamtraten UE

GCT3013-01

Von den insgesamt 139 Patienten hatten 99,3 % ein UE jeglichen Grades, 69,1 % ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie 68,3 % ein SUE. Bei 15,8 % führten UE zum Behandlungsabbruch und bei 17 (12,2 %) Patienten zum Tod. Dabei war bei neun Patienten eine Infektion mit der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) die Grundlage des fatalen UE und insgesamt sind nur drei der fatalen UE von den Prüfarzten als behandlungsbedingtes UE eingestuft worden.

GCT3013-04

Von den insgesamt 36 Patienten hatten alle ein UE jeglichen Grades, 83,3 % ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie 47,2 % ein SUE. Bei 13,9 % führten UE zum Behandlungsabbruch und bei keinem der Patienten führte das UE zum Tod.

UESI

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Ereignis	DLBCL	
	GCT3013-01 N = 139 n (%)	GCT3013-04 N = 36 n (%)
CRS ^a		
UE jeglichen Grades	69 (49,6)	30 (83,3)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	5 (3,6)	3 (8,3)
SUE	40 (28,8)	7 (19,4)
ICANS ^a		
UE jeglichen Grades	9 (6,5)	1 (2,8)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1 (0,7)	0
SUE	4 (2,9)	1 (2,8)
CTLS		
UE jeglichen Grades	2 (1,4)	0
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (1,4)	0
SUE	0	0

Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.
a: Jeweils eine Übersicht zu CRS sowie ICANS wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse zu UESI*GCT3013-01*

In der DLBCL-Studienpopulation wurden insgesamt 69 (49,6 %) CRS-Ereignisse beobachtet dabei hatten 3,6 % ein CRS-Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 und bei 28,8 % war das UESI schwerwiegend. Bei 6,5 % der Patienten wurde ein ICANS berichtet. Davon war ein Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 und vier Ereignisse wurden als schwerwiegend kategorisiert.

Ein CTLS wurde lediglich bei zwei der Patienten beobachtet. Hiervon wurden beide als Grad ≥ 3 eingestuft und keines davon war schwerwiegend.

Therapieabbrüche aufgrund von CRS ebenso wie aufgrund von ICANS traten jeweils bei einem Patienten (0,7 %) auf und für keinen Patienten trat ein Therapieabbruch aufgrund CTLS auf (vgl. UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT in Anhang 4-G).

GCT3013-04

Von den insgesamt 36 Patienten hatten 83,3 % ein CRS-Ereignis jeglichen Grades. Davon waren 8,3 % von Grad ≥ 3 und 19,4 % schwerwiegend.

Ein Patient hatte ein ICANS-Ereignis jeglichen Grades. Dieses Ereignis war weder von Grad ≥ 3 noch schwerwiegend.

Bei keinem der Patienten traten CTLS-Ereignisse auf.

Für keinen Patienten traten Therapieabbrüche aufgrund eines der UESI auf (vgl. UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT in Anhang 4-G).

Häufige UE nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen
GCT3013-01	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [44] • Studienregistereinträge: <ul style="list-style-type: none"> ○ ClinicalTrials.gov (NCT03625037) [38] ○ EU-CTR (2017-001748-36) [39] ○ WHO-ICTRP (NCT03625037) [40] • Publikation [36, 37]
GCT3013-04	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [45] • Studienregistereinträge: <ul style="list-style-type: none"> ○ ClinicalTrials.gov (NCT04542824) [41] ○ WHO-ICTRP (NCT04542824) [42, 43]
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Epcoritamab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie liegen relevante Studien vor.

Evidenzstufe

Die vorliegenden Studien GCT3013-01 und GCT3013-04, die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet werden, entsprechen der Evidenzstufe IV. Die Studien sind mit Blick auf den vorliegenden Versorgungskontext bei mehrfach vorbehandelten DLBCL-Patienten und die verfügbare Evidenz besonders relevant.

Studienqualität

Die herangezogenen klinischen Studien wurden anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) beschrieben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studien auf Studienebene als potenziell hoch zu bewerten und es wurde auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet. Anhand der Nachweise kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet.

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.

Tabelle 4-71: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Mortalität			
OS (Monate)^c			
GCT3013-01	77/139 (55,4) 19,4 [11,7; 27,7]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	22/36 (61,1) 14,9 [8,4; NR]		
Morbidität			
PFS (Monate)			
GCT3013-01	94/139 (67,6) 4,4 [3,0; 8,8]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	27/36 (75,0) 4,1 [1,2; 14,8]		
Tumoransprechen			
<i>ORR/TTR^d (Monate)</i>			
GCT3013-01	86/139 (61,9) 1,7 (0,96)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	20/36 (55,6) 1,4 (0,31)		
<i>DOR (Monate)</i>			
GCT3013-01	45/86 (52,3) 17,3 [9,7; 26,5]		
GCT3013-04	11/20 (55,0) 15,2 [4,2; NR]		
Komplettes Ansprechen			
<i>CR/TTCR^d (Monate)</i>			
GCT3013-01	56/139 (40,3) 4,0 (4,06)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
GCT3013-04	17/36 (47,2) 2,9 (1,80)		
<i>DoCR (Monate)</i>			
GCT3013-01	19/56 (33,9) 25,1 [20,8; NR]		
GCT3013-04	8/17 (47,1) 15,1 [2,7; NR]		

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

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS^c		
GCT3013-01	16,6 (22,83)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-04	Nicht erhoben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	10,3 (20,74)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-LymS</i>		
GCT3013-01	5,7 (7,73)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-G</i>		
GCT3013-01	4,6 (15,53)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-Lym TOI</i>		
GCT3013-01	8,5 (15,52)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse		
<i>UE jeglichen Grades</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	138/139 (99,3)	
GCT3013-04	36/36 (100)	
<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	96/139 (69,1)	
GCT3013-04	30/36 (83,3)	
<i>SUE</i>		
GCT3013-01	95/139 (68,3)	
GCT3013-04	17/36 (47,2)	
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>		
GCT3013-01	22/139 (15,8)	
GCT3013-04	5/36 (13,9)	
<i>UESI: CRS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	5/139 (3,6)	
GCT3013-04	3/36 (8,3)	
<i>UESI: ICANS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
GCT3013-01	1/139 (0,7)	
GCT3013-04	0/36 (0,0)	
<i>UESI: CTLS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	2/139 (1,4)	
GCT3013-04	0/36 (0,0)	
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.</p> <p>a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p>b: Nur für Ereigniszeitanalysen</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer für OS betrug im Median 25,5 Monate (GCT3013-01) bzw. 22,1 Monate (GCT3013-04).</p> <p>d: Da TTR sowie TTCR deskriptiv ausgewertet wurden, wird hier MW (STD) der Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie dargestellt.</p> <p>e: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zu Zyklus 9, Tag 1, im Vergleich zu Baseline dargestellt. Dies entspricht dem letzten Erhebungszeitpunkt unter Behandlung. Positive Werte stellen hier eine Verbesserung in den patientenberichteten Endpunkten dar.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>		

Mortalität

In der Studie GCT3013-01 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse zum dargestellten Datenschnitt bei 55,4 % und das mediane OS betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 19,4 Monate. In der Studie GCT3013-04 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse bei 61,1 % und das mediane OS bei 14,9 Monaten.

Morbidität

Das mediane PFS lag in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 bei 4,4 Monaten bzw. 4,1 Monaten.

Unter Epcoritamab zeigte sich in den vorliegenden Studien eine ORR von 61,9 % bzw. 55,6 %, mit einer DOR im Median von 17,3 und 15,2 Monaten. 40,3 % bzw. 47,2 % der Patienten erreichten ein CR, welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate andauerte (DoCR). Die Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug im Mittel 4 bzw. 2,9 Monate.

In der Studie GCT3013-01 wurde unter der Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten (ermittelt über den EQ-5D-VAS) beobachtet. So betrug die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 gegenüber Baseline 16,6 Punkte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym zeigte in der Studie GCT3013-01 eine Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab für alle in dem Fragebogen enthaltenen Scores. So zeigte sich exemplarisch für den FACT-Lym Gesamtscore zum Zyklus 9 eine mittlere Veränderung von 10,3 Punkten im Vergleich zu Baseline.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt ist in den betrachteten Studien das Sicherheitsprofil von Epcoritamab (Patienten mit UE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und Behandlungsabbruch wegen UE) konsistent mit den bekannten Risiken dieser Wirkstoffklasse. Bei der spezifischen Verträglichkeit (UESI) zeigte sich, dass es nur wenige Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 gab, die Ereignisse vorhersehbar in der Anfangsphase der Therapie auftraten und innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Es traten in den Studien keine neuen Sicherheitssignale auf. Zudem gab es unter Epcoritamab nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende Erkrankung, die unbehandelt rasch zum Tode führt. Insbesondere mehrfach vorbehandelte Patienten haben eine sehr schlechte Prognose [7, 8]. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie das OS mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab [9]. Es besteht somit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und lebensverlängernden Therapieoptionen für diese Patienten. Daher wurde der Orphan-Drug-Status von Epcoritamab durch die EMA am 21. Juli 2023 für das DLBCL bestätigt.

Epcoritamab als Chemotherapie-freie, subkutan verabreichte Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [1]. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt bei Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

In der Zulassungsstudie GCT3013-01 und der unterstützenden Studie GCT3013-04 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Dies sind Patienten, die einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen haben. Bei 82,0 % bzw. 80,6 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär) und bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (58,3 % bzw. 55,6 %) hat die Erkrankung bereits nicht auf die erste

Therapie angesprochen (primär refraktär). Zudem hatten 38,1 % der Patienten in der GCT3013-01 eine vorherige CAR-T-Zelltherapie, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war.

In dieser schwer zu behandelnden, multipel r/r Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 ein medianes OS von 19,4 Monaten und in der unterstützenden Studie GCT3013-04 ein medianes OS von 14,9 Monaten gezeigt. Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung. In der Versorgung zeigte sich für dieses Patientenkollektiv unter Pola-BR- und Tafa-Len-Behandlung ein OS von im Median ca. 6 – 9 Monaten [46-49] und unter CAR-T-Zelltherapien von ca. 12 – 19,3 Monaten [49-51].

Unter Epcoritamab wurden in den vorliegenden Studien hohe Ansprechraten von 61,9 % (GCT3013-01) bzw. 55,6 % (GCT3013-04) erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 bzw. 15,2 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten in den Studien zeigten ein CR, welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (4 bzw. 2,9 Monate) erreicht wurde. In der Versorgung zeigten sich nach zwei Vortherapien unter Pola-BR- oder Tafa-Len-Behandlung CRR von 10 – 17 % und unter Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien von ca. 37 – 56 % [46, 48-51].

Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit r/r DLBCL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab übertrugen sich in der Zulassungsstudie in ein für die betrachtete Patientenpopulation langes medianes Überleben von 19,4 Monaten.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS und FACT-Lym zeigte sich unter Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie GCT3013-01.

Neben der guten Wirksamkeit zeigt Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. In den betrachteten Studien kam es nur zu einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Insbesondere bei dem UESI CRS zeigten sich mit 3,6 % bzw. 8,3 % der Patienten insgesamt nur wenige Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , wobei fast alle Ereignisse innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Der Zeitpunkt, wann das CRS auftrat, war in den allermeisten Fällen vorhersehbar nach der ersten vollen Dosisgabe von Epcoritamab. Therapieabbrüche aufgrund von CRS traten lediglich bei einem Patienten (0,7 % aller Patienten) auf. Zusätzlich handelt es sich bei den immunvermittelten UESI (CRS und ICANS) um bekannte Klasseneffekte T-Zell-vermittelter Therapien, für die bereits etablierte Methoden zur Prävention und Kontrolle vorliegen [52].

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit einer besonders wenig zeitaufwendigen, subkutanen Verabreichung führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei guter Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine neue hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe und anhaltende Ansprechraten und bei 40,3 % bzw. 47,2 % der Patienten ein CR erreicht. Dieses hohe Ansprechen überträgt sich in ein langes medianes OS (in der Zulassungsstudie 19,4 Monate) und einer Verbesserung des Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität unter Therapie. Das Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab ist konsistent mit den bekannten Profilen dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt zeigt sich unter Epcoritamab mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit

Insgesamt ergibt sich für Epcoritamab ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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

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

Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht quantifizierbar
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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.

Der Zusatznutzen von Epcoritamab gilt gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V und § 12 Verfo des G-BA durch die Zulassung und Einstufung als Orphan Drug als belegt [3, 34]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT müssen daher nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [34]. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Im Fall von Epcoritamab erfolgt die Bewertung basierend auf der nicht kontrollierten Zulassungsstudie GCT3013-01. Ergänzend werden die Ergebnisse der unterstützenden Phase-I/II-Studie GCT3013-04, welche ausschließlich Patienten aus dem japanischen Versorgungskontext einschließt, zur Beschreibung des medizinischen Nutzens herangezogen. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Beide Studien stellen die beste verfügbare Evidenz dar. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die Ergebnisse verfügbar sind, wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht identifiziert.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.
2. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.
3. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35a.html. [Zugriff am: 05.09.2023]
4. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 05.09.2023]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Abschlussbericht N17-02). 26. März 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
6. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
7. 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*. 2017;130(16):1800-8.
8. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*. 2022;12:824704.
9. Klink AJ, Nabhan C, Lee CH, Laney J, Yang Y, Purdum AG, et al. Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the United States. *Journal of Clinical Pathways*. 2020(6(1)):44-53.
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products – Revision 6 (Draft). 2019.
11. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822-7.

12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
13. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Ribociclib. Stenografisches Wortprotokoll. 22. Januar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022.
16. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer.* 2006;106(3):494-504.
17. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand Juli 2022.
18. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. 1. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5815/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Polatuzumab_Vedotin_D-827.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Mosunetuzumab. 4. Oktober 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5840/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Mosunetuzumab_D-825.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). 1. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen. 17. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen_D-633.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 386: Ibrutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 28. April 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ibrutinib_AB.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
24. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
25. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, Version 3.0. 2019.
26. 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;2013:147176.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.1. 24. Januar 2022.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten). 15. Januar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). 17. Dezember 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). 1. Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
32. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-38.
33. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 22. Juli 2023.
35. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016.
36. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-

- cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-69.
37. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-47.
 38. ClinicalTrials.gov. NCT03625037 – Titel: A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03625037>. [Zugriff am: 28.08.2023]
 39. EU-CTR. 2017-001748-36 – Titel: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001748-36>. [Zugriff am: 28.08.2023]
 40. WHO-ICTRP. NCT03625037 – Titel: A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625037>. [Zugriff am: 28.08.2023]
 41. ClinicalTrials.gov. NCT04542824 – Titel: Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma – A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542824>. [Zugriff am: 28.08.2023]
 42. WHO-ICTRP. NCT04542824 – Titel: Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma – A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542824>. [Zugriff am: 28.08.2023]
 43. WHO-ICTRP. JPRN-JapicCTI-205408 – Titel: Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody-CD3XCD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) – A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205408>. [Zugriff am: 28.08.2023]
 44. Genmab. GCT3013-01: A Phase 1/2, Open-label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. Primary Clinical Study Report (Expansion Part – aNHL Cohort). 2022.
 45. Genmab. GCT3013-04: Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) – A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. 2022.
 46. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv*. 2021;5(13):2707-16.

47. Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, Fabbri A, Puccini B, Bruna R, et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *Hemasphere*. 2022;6(12):e798.
48. Qualls D, Buege MJ, Dao P, Caimi PF, Rutherford SC, Wehmeyer G, et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):787-9.
49. Crombie JL, Jun M, Wang T, Mutebi A, Wang A, Chhibber A, et al. Clinical Outcomes of Novel Therapies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. P1176. EHA Annual Congress; June 8–11 2023.
50. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*. 2022;140(4):349-58.
51. Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, Shah G, Lin RJ, Perales MA, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv*. 2020;4(19):4669-78.
52. Bücklein VL, Bader P, Bargou RC, Bethge W, Blumenberg V, Borchmann P, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. Stand Juni 2020.
53. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-5.

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

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind im Folgenden dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2023 August 21	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22. August 2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 August 21	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [53] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	exp epcoritamab/ or (epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20).mp. or 2134641-34-0.rn.	150
2.	exp large cell lymphoma/ or exp diffuse large B cell lymphoma/ or exp B cell lymphoma/ or (DLBCL* or LBCL* or large* B-Cell* Lymphom* or gro* B-zell* lymphom*).mp.	183.223
3.	1 and 2	133
4.	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.266.774
5.	3 and 4	8

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to August 21, 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22. August 2023	
Zeitsegment	1946 to August 21, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [53] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	25
2.	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or exp Lymphoma, B-Cell/ or (DLBCL* or LBCL* or large* B-Cell* Lymphom* or gro* B-zell* lymphom*).mp.	62.343
3.	1 and 2	17
4.	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1.141.569
5.	3 and 4	1

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22. August 2023	
Zeitsegment	July 2023	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	16
2.	exp Lymphoma, B-Cell/ or exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or (DLBCL* or LBCL* or large* B-Cell* Lymphom* or gro* B-zell* lymphom*).mp.	2314
3.	1 and 2	12

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

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Suchstrategien sind im Folgenden dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2023 August 21	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22. August 2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 August 21	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	exp epcoritamab/ or (epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20).mp. or 2134641-34-0.rn.	150
2.	exp large cell lymphoma/ or exp diffuse large B cell lymphoma/ or exp B cell lymphoma/ or (DLBCL* or LBCL* or large* B-Cell* Lymphom* or gro* B-zell* lymphom*).mp.	183.223
3.	1 and 2	133

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to August 21, 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22. August 2023	
Zeitsegment	1946 to August 21, 2023	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	25
2.	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or exp Lymphoma, B-Cell/ or (DLBCL* or LBCL* or large* B-Cell* Lymphom* or gro* B-zell* lymphom*).mp.	62.343
3.	1 and 2	17

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2023; EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 16, 2023; EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews – Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22. August 2023	
Zeitsegment	July 2023; 2005 to August 16, 2023; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1.	(epcoritamab* or GEN3013* or GEN-3013* or duobody-CD3xCD20 or 2134641-34-0).mp.	16
2.	exp Lymphoma, B-Cell/	986
3.	(DLBCL* or LBCL* or large* B-Cell* Lymphom* or gro* B-zell* lymphom*).mp.	1.866
4.	2 or 3	2.366
5.	1 and 4	12

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](http://www.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

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22. August 2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	epcoritamab OR GEN3013 OR duobody-CD3xCD20
Treffer	19

Studienregister	European Union Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	22. August 2023
Suchstrategie	epcoritamab OR GEN3013 OR (duobody CD3xCD20) OR (2134641-34-0)
Treffer	10

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/
Datum der Suche	22. August 2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Epcoritamab OR GEN3013 OR 2134641-34-0 OR duobody CD3xCD20
Treffer	35

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

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22. August 2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	epcoritamab OR GEN3013 OR duobody-CD3xCD20
Treffer	19

Studienregister	European Union Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	22. August 2023
Suchstrategie	epcoritamab OR GEN3013 OR (duobody CD3xCD20) OR (2134641-34-0)
Treffer	10

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/
Datum der Suche	22. August 2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Epcoritamab OR GEN3013 OR 2134641-34-0 OR duobody CD3xCD20
Treffer	35

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT03625037	A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03625037	A5 anderer Studientyp
2.	NCT04358458	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2a Dose Escalation Trial With Dose Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358458	A2 andere Intervention
3.	NCT04542824	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542824	A5 anderer Studientyp
4.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04623541	A1 andere Population
5.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04628494	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04663347	A5 anderer Studientyp
7.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05201248	A5 anderer Studientyp
8.	NCT05206357	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05206357	A1 andere Population
9.	NCT05283720	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05283720	A2 andere Intervention
10.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05409066	A1 andere Population
11.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05451810	A5 anderer Studientyp
12.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578976	A1 andere Population
13.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in	A1 andere

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05660967	Population
14.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05692050	A5 anderer Studientyp
15.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05733650	A5 anderer Studientyp
16.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05783609	A2 andere Intervention
17.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05791409	A2 andere Intervention
18.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05848765	A1 andere Population
19.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05852717	A5 anderer Studientyp
EU-CTR			
20.	2017-001748-36	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2017-001748-36	
21.	2019-002752-16	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody [®] -CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16	A2 andere Intervention
22.	2020-000848-57	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57	A1 andere Population
23.	2020-003016-27	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27	A7 anderer Publikationstyp
24.	2020-000845-15	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15	A5 anderer Studientyp
25.	2021-004555-16	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16	A1 andere Population
26.	2021-005725-24	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24	A2 andere Intervention
27.	2021-000169-34	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE [™] FL-1). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000169-34	
28.	2021-000168-31	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31	A1 andere Population
29.	2021-005744-29	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29	A1 andere Population
WHO-ICTRP			
30.	NCT03625037	A Phase 1/2, Open-label Safety Trial of GEN3013 in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625037	A5 anderer Studientyp
31.	NCT04358458	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2a Dose Escalation Trial With Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358458	A2 andere Intervention
32.	EUCTR2019-002752-16-DK	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-DK	A2 andere Intervention
33.	NCT04542824	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542824	
34.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04623541	A1 andere Population
35.	EUCTR2020-000848-57-NL	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000848-57-NL	A1 andere Population
36.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628494	A7 anderer Publikationstyp
37.	EUCTR2020-003016-27-AT	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-AT	A7 anderer Publikationstyp
38.	EUCTR2020-003016-27-DE	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DE	A7 anderer Publikationstyp
39.	EUCTR2020-003016-27-DK	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DK	A7 anderer Publikationstyp
40.	EUCTR2020-003016-27-HU	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-HU	
41.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663347	A5 anderer Studientyp
42.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201248	A5 anderer Studientyp
43.	EUCTR2021-004555-16-ES	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms - Mature B-cell Neoplasms: Phase 1 Study of Epcoritamab in Pediatric Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES	A1 andere Population
44.	NCT05283720	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05283720	A2 andere Intervention
45.	EUCTR2021-005725-24-DK	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-DK	A2 andere Intervention
46.	EUCTR2021-005725-24-ES	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	EUCTR2021-005725-24-NL	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-NL	A2 andere Intervention
48.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05409066	A1 andere Population
49.	EUCTR2021-000169-34-DK	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1) - EPCORE™ FL-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-DK	A1 andere Population
50.	EUCTR2021-000169-34-SK	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1) - EPCORE™ FL-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-SK	A1 andere Population
51.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05451810	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578976	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53.	EUCTR2021-000168-31-GR	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Epcoritamab in Combination with R-CHOP. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000168-31-GR	A1 andere Population
54.	EUCTR2021-000168-31-SE	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Epcoritamab in Combination with R-CHOP. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000168-31-SE	A1 andere Population
55.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660967	A1 andere Population
56.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692050	A5 anderer Studientyp
57.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733650	A5 anderer Studientyp
58.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05783609	A2 andere Intervention
59.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791409	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>5791409</u>	
60.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05848765	A1 andere Population
61.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852717	A5 anderer Studientyp
62.	ACTRN12623000620628	NHL38 Epcor-Sandwich: A phase II multicentre, single arm, open-label trial of epcoritamab-containing combination salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation and epcoritamab consolidation in patients with relapsed large B-cell lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000620628	A5 anderer Studientyp
63.	JPRN-JapicCTI-205408	Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody-CD3XCD20) in Japanese Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial with Expansion Cohorts. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205408	A5 anderer Studientyp
64.	JPRN-jRCT2041220067	[M20-429] A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220067	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT04358458	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody [®] -CD37) in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2a Dose Escalation Trial With Dose Expansion Cohorts. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358458	A2 andere Intervention
2.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3xCD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04623541	A1 andere Population
3.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04628494	A7 anderer Publikationstyp
4.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04663347	A2 andere Intervention
5.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05201248	A7 anderer Publikationstyp
6.	NCT05206357	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05206357	A1 andere Population
7.	NCT05283720	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05283720	
8.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05409066	A1 andere Population
9.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05451810	A7 anderer Publikationstyp
10.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578976	A1 andere Population
11.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05660967	A1 andere Population
12.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05692050	A5 anderer Studientyp
13.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05733650	A5 anderer Studientyp
14.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05783609	A2 andere Intervention
15.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05791409	
16.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05848765	A1 andere Population
17.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05852717	A2 andere Intervention
EU-CTR			
18.	2019-002752-16	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody [®] -CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002752-16	A2 andere Intervention
19.	2020-000848-57	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000848-57	A1 andere Population
20.	2020-003016-27	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003016-27	A7 anderer Publikationstyp
21.	2020-000845-15	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000845-15	A2 andere Intervention
22.	2021-004555-16	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004555-16	
23.	2021-005725-24	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005725-24	A2 andere Intervention
24.	2021-000169-34	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000169-34	A1 andere Population
25.	2021-000168-31	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000168-31	A1 andere Population
26.	2021-005744-29	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL, PHASE 2 TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF EPCORITAMAB (GEN3013; DUOBODY®-CD3×CD20) AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS FIRST-LINE THERAPY FOR ANTHRACYCLINE-INELIGIBLE SUBJECTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005744-29	A1 andere Population
WHO-ICTRP			
27.	NCT04358458	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2a Dose Escalation Trial With Dose Expansion Cohorts. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358458	A2 andere Intervention
28.	EUCTR2019-002752-16-DK	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma – A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts. ICTRP.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002752-16-DK	
29.	NCT04623541	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04623541	A1 andere Population
30.	EUCTR2020-000848-57-NL	A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000848-57-NL	A1 andere Population
31.	NCT04628494	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628494	A7 anderer Publikationstyp
32.	EUCTR2020-003016-27-AT	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-AT	A7 anderer Publikationstyp
33.	EUCTR2020-003016-27-DE	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DE	A7 anderer Publikationstyp
34.	EUCTR2020-003016-27-DK	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - EPCORE™ DLBCL-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-DK	A7 anderer Publikationstyp
35.	EUCTR2020-	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab	A7 anderer

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	003016-27-HU	vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003016-27-HU	Publikationstyp
36.	NCT04663347	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody [®] -CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663347	A2 andere Intervention
37.	NCT05201248	Phase 1b/2, Open-Label Trial to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab As Monotherapy or Combined With Standard-of-Care Therapies in Chinese Subjects With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05201248	A7 anderer Publikationstyp
38.	EUCTR2021-004555-16-ES	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms - Mature B-cell Neoplasms: Phase 1 Study of Epcoritamab in Pediatric Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES	A1 andere Population
39.	NCT05283720	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05283720	A2 andere Intervention
40.	EUCTR2021-005725-24-DK	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-DK	A2 andere Intervention
41.	EUCTR2021-005725-24-ES	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES	
42.	EUCTR2021-005725-24-NL	Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma - Non-Hodgkin Lymphoma: Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-NL	A2 andere Intervention
43.	NCT05409066	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With Rituximab and Lenalidomide (R2) Compared to R2 in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05409066	A1 andere Population
44.	EUCTR2021-000169-34-DK	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1) - EPCORE™ FL-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-DK	A1 andere Population
45.	EUCTR2021-000169-34-SK	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE™ FL-1) - EPCORE™ FL-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000169-34-SK	A1 andere Population
46.	NCT05451810	A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05451810	A7 anderer Publikationstyp
47.	NCT05578976	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination With R-CHOP Compared to R-CHOP in Subjects With Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578976	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>5578976</u>	
48.	EUCTR2021-000168-31-GR	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Epcoritamab in Combination with R-CHOP. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000168-31-GR	A1 andere Population
49.	EUCTR2021-000168-31-SE	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with R-CHOP compared to R-CHOP in Subjects with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Epcoritamab in Combination with R-CHOP. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000168-31-SE	A1 andere Population
50.	NCT05660967	Efficacy and Safety of Epcoritamab Monotherapy and in Combination With Lenalidomide as First-line Therapy for Anthracycline-ineligible Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients, an Open-label, Randomized, Multicenter, Global Phase 2 Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05660967	A1 andere Population
51.	NCT05692050	Expanded Access to Epcoritamab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05692050	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05733650	Expanded Access Program (EAP) to Provide Epcoritamab (GEN3013) to Eligible Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05733650	A5 anderer Studientyp
53.	NCT05783609	A Phase 2 Study of Epcoritamab and Rituximab for First-line Treatment of Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05783609	A2 andere Intervention
54.	NCT05791409	A Prospective Randomized Phase I/II Trial of Venetoclax Treatment (26 Cycles) With 6 Cycles or 12 Cycles of Epcoritamab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791409	
55.	NCT05848765	Relapsed Follicular Lymphoma Randomised Trial Against Standard ChemoTherapy (REFRACT): A Randomised Phase II Trial of Investigator Choice Standard Therapy Versus Sequential Novel Therapy Experimental Arms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05848765	A1 andere Population
56.	NCT05852717	A Phase II Trial Evaluating Safety and Efficacy of Epcoritamab With Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin (GDP) Salvage Chemotherapy in Relapsed Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05852717	A2 andere Intervention
57.	ACTRN12623000620628	NHL38 Epcor-Sandwich: A phase II multicentre, single arm, open-label trial of epcoritamab-containing combination salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation and epcoritamab consolidation in patients with relapsed large B-cell lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000620628	A2 andere Intervention
58.	JPRN-jRCT2041220067	[M20-429] A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220067	A1 andere Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GCT3013-01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine Phase-I/II-, offene, multizentrische, Dosisfindungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bei Patienten mit rezidiviertem, progressivem oder refraktärem B-Zell-Lymphom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multizentrische, Phase-I/II-Studie. Die Studie umfasste eine Dosisfindungsphase und eine Expansionsphase. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, gibt es kein Zuteilungsverhältnis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 – 4</u> Enthalten keine relevanten Änderungen für die Expansionsphase der Studie.</p> <p><u>Amendment 5 (4. November 2019)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rationale, Studiendesign, Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien, statistische Analyse, Sicherheit und weitere Abschnitte des Prüfplans wurden für die Expansionsphase aktualisiert. • Wenn eine maximal verträgliche Dosis nicht erreicht wird, kann die Dosisfindung mit dem modifiziertem Bayes'schen Optimal-Intervall-Design fortgesetzt werden. • Es wurde klargestellt, dass es sich bei den Enden der Behandlungsbesuchen und den Follow-up-Besuchen um separate Besuche handelt. Patienten, die die Behandlung aus irgendeinem Grund abbrechen, erhielten vier Wochen nach der letzten Epcoritamab-Dosis einen Safety-Follow-up-Besuch. Wenn Patienten innerhalb von vier Wochen nach der letzten Epcoritamab-Dosis eine neue Antilymphomtherapie begannen, wurde der Safety-Follow-up-Besuch vor der neuen Therapie durchgeführt. Umbenennung nach dem Safety-Follow-up-Besuch in Überlebensstatus statt Gesamtüberleben. • Frühere Krebstherapien, die der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie erhalten hat, sind im entsprechenden Abschnitt des elektronischen Formulars für Fallberichte beim Screening anzugeben. <p><u>Amendment 6 (8. Juni 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitraum für die Berichterstattung der Sicherheit wurde für die Expansionsphase auf 60 Tage nach der letzten Dosis von Epcoritamab erhöht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Expansionsphase überarbeitet. • Patienten, die eine erfolgreiche Hepatitis-C-Behandlung erhalten haben, können an der Studie teilnehmen, wenn keine HCV-RNA nachweisbar ist. • Ein Krankenhausaufenthalt war nach der ersten vollen Dosis Epcoritamab (Zyklus 1, Tag 15) für mindestens 24 Stunden notwendig und vorgesehen. Der Zeitraum für die Steroidprophylaxe wurde für die ersten Dosen von Epcoritamab von drei auf vier aufeinanderfolgende Tage (Tage 1 bis 4) verlängert. Es wurde hinzugefügt, dass nach Ermessen des Prüfarztes die erforderliche tägliche Steroiddosis von 100 mg auf 80 mg reduziert werden kann, um mögliche Nebenwirkungen einer hochdosierten Steroidverabreichung abzumildern. • Für die Expansionsphase wurde beim Screening eine Knochenmarksbiopsie vorgeschrieben, um die Beteiligung des Knochenmarks festzustellen. • Begründung für die Verwendung der für die Phase-II empfohlenen Dosis in der Expansionsphase wurde eingefügt. • PRO-Bewertungen wurden für die Expansionsphase hinzugefügt. <p><u>Amendment 7 (23. September 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Kohorte von Patienten mit MCL wurde in die Expansionsphase der Studie aufgenommen und das Studiendesign, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Endpunkte, die statistische Analyse und andere relevante Abschnitte des Prüfplans aktualisiert. • Dauer des CR (DoCR) wurde zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt, um den Endpunkt „Weitere Bewertung der klinischen Wirksamkeit anhand der Lugano-Kriterien“ zu unterstützen. • Bestimmung der CR-Rate durch LYRIC, bewertet durch IRC und Bestimmung der DoCR durch LYRIC, bewertet durch IRC, wurde zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt, um den Endpunkt „Weitere Bewertung der klinischen Wirksamkeit anhand der Lugano-Kriterien“ zu unterstützen. • Der Endpunkt MRD-Status durch Nachweis von Gensequenzen von Krebszellen wurde in Rate der MRD-Negativität geändert. • Es wurde klargestellt, dass der Sponsor nach Beendigung (oder Abschluss) der Studie alles in seiner Macht Stehende tun muss, um den Studienteilnehmern, die einen potenziellen Nutzen von der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben, nach der Studie Zugang zu Epcoritamab zu gewähren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kriterien für die Dosisänderung (Dosisverzögerung und Absetzen) der Expansionsphase wurden geändert, um die Ergebnisse der laufenden Studie einzubeziehen. • Ergänzung über eine echte Progression im Gegensatz zu einer Pseudoprogession/einem Aufflackern des Tumors • Anhang zur Einstufung und Verwaltung von ICANS hinzugefügt. • Für den FACT-Lym und den EQ-5D-3L wurde der Erhebungszeitpunkt zu Tag 1 Zyklus 3 ergänzt. <p>Zusätzliche Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ursprünglich sollte das renale Ausschlusskriterium für die Expansionsphase bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate < 45 ml/min/1,73m² liegen. Während der Durchführung der Studie wurde das Kriterium zu Kreatinin-Clearance < 45 ml/min aus der Dosisfindungsphase geändert. <p>Statistische Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für PFS und OS wurden keine Forest Plots erstellt. Stattdessen wurden die Ergebnisse für die Subgruppenanalyse des PFS und OS in Tabellenform für diese einarmige aNHL-Kohorte präsentiert. • Aufgrund fehlender Baseline-Tumorbiopsien, der Zustimmung der Patienten und/oder nicht auswertbarer Testergebnisse, wurden alle explorativen MRD-Analysen unter Verwendung der MRD-auswertbaren Untergruppe durchgeführt, welche Patienten umfasste, die ≥ 1 MRD-Probe bei Studienbeginn oder während der Behandlung hatten und entweder MRD-positiv waren oder zu Baseline nicht untersucht wurden. • Eine retrospektive, zentrale FISH-Analyse wurde an verfügbaren diagnostischen Basis-Tumor-Gewebeschnitten durchgeführt, um <i>MYC</i>-, <i>BCL2</i>- und/oder <i>BCL6</i>-Rearrangements (d. h. HGBCL per FISH) mit einer einheitlichen Methode festzustellen. Für diese Analysen wurde ein FISH-Analysis Set definiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Dosisfindungsphase <u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient muss 18 Jahre oder älter sein. 2. Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplase gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder WHO-Klassifikation 2008:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a) Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; de novo oder transformiert b) Hochgradiges B-Zell-Lymphom nach Swerdlow et al., 2016) c) Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom d) Follikuläres Lymphom e) Mantelzell-Lymphom f) Kleines lymphozytäres Lymphom g) Marginalzonen-Lymphom (nodal, extranodal oder mukosaassoziiert) <p>3. Rezidierte, progrediente und/oder refraktäre Erkrankung nach Cheson et al., 2007 nach Behandlung mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab) möglicherweise in Kombination mit einer Chemotherapie und/oder rezidiert nach autologer Stammzellrettung:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten müssen alle Standardtherapieoptionen ausgeschöpft haben oder für diese nicht in Frage kommen. b) Bei Patienten mit indolentem Lymphom (follikuläres Lymphom, Marginalzonenlymphom oder kleines lymphatisches Lymphom) muss aufgrund von Symptomen und/oder Krankheitslast eine Behandlung eingeleitet werden. <p>4. Dokumentation einer CD20+ reifen B-Zell-Neoplasie auf der Grundlage eines repräsentativen pathologischen Befundes</p> <p>5. Mindestens ein messbarer Tumorherd auf der Grundlage von CT (oder MRT) mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse > 1,5 cm und einer kurzen Achse > 1,0 cm oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse > 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm. Zusätzlich muss eine FDG-PET-Untersuchung eine positive Läsion zeigen, die mit den in der CT oder MRT definierten anatomischen Tumorherden kompatibel ist.</p> <p>6. ECOG-PS von 0, 1 oder 2</p> <p>7. Lymphozytenzahl < 5 × 10⁹/l</p> <p>8. Thrombozytenzahl von ≥ 75 × 10⁹/l</p> <p>9. Hämoglobinlevel ≥ 9 g/dl (≥ 5,6 mmol/l) mit oder ohne Transfusion</p> <p>10. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,0 × 10⁹/l; Wachstumsfaktorunterstützung bei Beteiligung des Knochenmarks erlaubt.</p> <p>11. Mindestens vier Wochen zwischen der letzten Dosis einer nicht konjugierten anti-CD20-Targeting-Therapie und der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>12. Mindestens zwölf Wochen zwischen der letzten Dosis einer radioaktiven, konjugierten oder toxinkonjugierten Therapie und der ersten Dosis von Epcoritamab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Mindestens vier Wochen zwischen der letzten Dosis eines investigativen monoklonalen Antikörpers, einer investigativen Chemotherapie oder einer anderen investigativen Krebstherapie und der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>14. Abklingen der Toxizitäten der vorangegangenen Therapie auf einen Grad, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie nicht kontraindiziert.</p> <p>15. Wenn zum Zeitpunkt des Screenings eine Glucocorticoide-Behandlung durchgeführt wird, muss die Behandlung reduziert werden auf ein Maximum von 25 mg täglich in den letzten 14 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab.</p> <p>16. Vor der ersten Dosis von Epcoritamab und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, muss eine Frau entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Nicht im gebärfähigen Alter sein*: prämenarchisch, postmenopausal (> 45 Jahre mit Amenorrhoe seit mindestens zwölf Monaten oder in jedem Alter mit Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten und einem Serumspiegel des follikelstimulierenden Hormons [FSH] von > 40 IU/l oder mIU/ml); dauerhaft sterilisiert (z. B. bilateraler Eileiterverschluss, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie); oder anderweitig unfähig einer Schwangerschaft sein. b) Im gebärfähigen Alter sein: Eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anwenden (gemäß der Definition der European Union Clinical Trial Facilitation Group) in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften über die Anwendung von Verhütungsmethoden bei Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen: z. B. die bewährte Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten kombinierten, hormonellen Verhütungsmitteln; Einsetzen eines Intrauterinpressar (IUD) oder Intrauterinsystem (IUS); Sterilisation des männlichen Partners; echte Abstinenz. <p>*Wenn sich das Gebärpotenzial nach Beginn der Studie ändert (z. B. wenn eine Frau, die nicht heterosexuell aktiv ist, aktiv wird; bei einer prämenarchalen Frau tritt die Menarche ein), muss eine Frau eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anwenden.</p> <p>17. Ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten, eine Barrieremethode der Geburtenkontrolle, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, zu nutzen.</p> <p>18. Frauen müssen sich verpflichten, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der ersten Dosis von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Epcoritamab keine Eizellen (Eizellen, Oozyten) zum Zwecke der künstlichen Befruchtung zu spenden. Männer dürfen während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab keine Spermien spenden.</p> <p>19. Der Patient versteht den Zweck der Studie und die für die Studie erforderlichen Verfahren und ist in der Lage, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen, die in der Einwilligungserklärung (ICF) und im Prüfplan aufgeführt sind, beinhaltet.</p> <p>20. Jeder Patient muss ein separates ICF unterzeichnen, wenn er sich bereit erklärt, eine oder mehrere Proben zur Auswertung der DNA zur Verfügung zu stellen. Die Verweigerung der Zustimmung zu den fakultativen DNA-Forschungsproben schließt einen Patienten nicht von der Teilnahme an der Dosisfindungsphase der Studie aus.</p> <p>Expansionsphase <u>Einschlusskriterien</u></p> <p>1. Der Patient muss das 18. Lebensjahr vollendet haben. In Ländern, in denen das gesetzliche Mindestalter bei 21 Jahren liegt, sind nur Patienten ab 21 Jahren teilnahmeberechtigt.</p> <p>2. Änderung nach Amendment 8: <u>Expansionsphase r/r aNHL-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> i. Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplase gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder gemäß der WHO-Klassifikation 2008: <ul style="list-style-type: none"> 1) Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (de novo oder transformiert aus allen indolenten Subtypen einschließlich Richter-Transformation), einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> a. Patienten mit double-hit oder triple-hit DLBCL (technisch klassifiziert in WHO 2016 als HGBCL, mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen). Andere double-/triple-hit Lymphome sind nicht zugelassen. 2) Andere aggressive B-NHL (ab Stadium 2): <ul style="list-style-type: none"> a. Primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL) b. Hochgradiges B-Zell-Lymphom c. Follikuläres Lymphom Grad 3B (FL 3B) ii. Eine r/r Erkrankung und vorherige Behandlung mit mindestens zwei Linien systemischer antineoplastischer Therapie, einschließlich mindestens einer monoklonalen anti-CD20-Antikörper-haltigen Therapie. Eine rezidierte Erkrankung ist definiert als ein Wiederauftreten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Erkrankung nach ≥ 6 Monaten nach Abschluss der Therapie. Refraktäre Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die entweder während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten (< 6 Monate) nach Beendigung der Therapie fortgeschritten ist.</p> <p>iii. Entweder ist eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) fehlgeschlagen, oder der Patient ist nicht geeignet für eine autologe HSZT aufgrund von Alter, ECOG-PS, Komorbiditäten und/oder unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung.</p> <p><u>Expansionsphase r/r iNHL-Kohorte:</u></p> <p>i. Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplasie gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder gemäß der WHO-Klassifikation 2008:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologisch bestätigtes FL Grad 1, 2 oder 3A bei der Erstdiagnose ohne klinischen oder pathologischen Nachweis einer Transformation 2) Marginalzonen-Lymphome (nodal, extranodal und Milz) 3) Kleines lymphozytisches Lymphom. <p>ii. Wiederauftretende oder refraktäre Erkrankung und vorherige Behandlung mit mindestens zwei Linien systemischer antineoplastischer Therapie, einschließlich mindestens einer anti-CD20-haltigen monoklonalen Antikörpertherapie. Eine rezidierte Erkrankung ist definiert als ein Wiederauftreten der Erkrankung nach ≥ 6 Monaten nach Abschluss der Therapie. Eine refraktäre Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die entweder während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten (< 6 Monate) nach Beendigung der Therapie fortgeschritten ist.</p> <p>iii. Vorherige Behandlung mit einem Alkylierungsmittel oder Lenalidomid</p> <p>iv. Rezidiv oder Refraktärität gegenüber der letzten vorherigen Therapie. Frühere Lymphomtherapie ist definiert als einer der folgenden Punkte: mindestens zwei Monate Einzeltherapie, mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen einer Kombinationstherapie, autologe HSZT, immunomodulatorische Therapie oder Radioimmuntherapie.</p> <p><u>Expansionsphase r/r MCL-Kohorte:</u></p> <p>i. Dokumentiertes CD20+ MCL gemäß der WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al., 2016 oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>WHO-Klassifikation 2008 auf der Grundlage eines repräsentativen pathologischen Berichts entweder mit Cyclin-D1-Überexpression oder Translokation t(11;14).</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. Stadium II-IV mit Behandlungsbedürftigkeit iii. Vorherige Behandlung mit mindestens zwei systemischen antineoplastischen Therapielinien, darunter mindestens eine vorherige anti-CD20-mAb-enthaltende Therapie iv. Frühere Behandlung mit einem BTKi und entweder Fortschreiten der Erkrankung (Rückfall oder Refraktärität) oder Unverträglichkeit gegenüber BTKi v. r/r gegenüber der letzten Therapielinie vi. Eine Überbrückungstherapie zur Verringerung der Tumorlast sollte bei Patienten mit leukämischer Erkrankung oder hoher Krankheitslast in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für ein schweres CRS besteht. Eine zusätzliche Kortikosteroidprophylaxe für CRS sollte für solche Patienten während des ersten Zyklus ebenfalls in Betracht gezogen werden. <p>3. Änderung nach Amendment 9: Das Kriterium gilt nur für die Patienten der Expansionsphase: Die Patienten müssen ein dokumentiertes CD20 + DLBCL, NOS (de novo oder transformiert aus FL) (für DLBCL-Kohorte), FL Grad 1, 2 oder 3A (für FL-Kohorte) oder, nur wenn die Kohorte eröffnet ist: MCL (für MCL-Kohorte), gemäß der WHO-Klassifikation 2016 nach Swerdlow et al., 2016.</p> <p>4. Messbare Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> a) FDG-avide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT oder MRT mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse > 1,5 cm und einer kurzen Achse > 1,0 cm (oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse > 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm) und FDG-PET, die eine positive Läsion(en) zeigt, die mit den in CT oder MRT definierten anatomischen Tumorherden kompatibel sind. b) FDG-nonavide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT oder MRT mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse > 1,5 cm und kurzer Achse > 1,0 cm oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse > 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm. <p>5. Änderung nach Amendment 8:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ECOG-PS 0, 1 oder 2. Für MCL: ECOG-PS < 2 ist für die Studienteilnahme erforderlich.</p> <p>6. Änderung nach Amendment 9: Lymphozytenzahl < 5×10⁹/l. Bei MCL-Patienten mit leukämischer Erkrankung: Lymphozytenzahl < 50×10⁹/l beim Screening; die Lymphozytenzahl muss jedoch vor Zyklus 1, Tag 1 (Verabreichung der ersten Epcoritamab - Dosis) durch eine zytoreduktive Behandlung, einschließlich Leukapherese, auf unter < 10×10⁹/l gesenkt werden.</p> <p>7. Thrombozytenzahl ≥ 75 × 10⁹/l oder bei Vorliegen einer Knochenmarksbeteiligung oder Splenomegalie ≥ 50 × 10⁹/l</p> <p>8. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,0 × 10⁹/l; Wachstumsfaktorunterstützung bei Beteiligung des Knochenmarks erlaubt.</p> <p>9. Änderung nach Amendment 8: Der Patient muss die folgenden Kriterien in Bezug auf die Zeit seit dem letzten antineoplastischen Wirkstoff erfüllen:</p> <p>a) Mindestens vier Wochen seit der letzten Dosis einer systemischen Chemotherapie, die nicht zu Untersuchungszwecken verabreicht wurde (es sei denn, sie wurde als Überbrückungstherapie während des Screenings in der MCL-Kohorte eingesetzt).</p> <p>b) Mindestens vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten seit der letzten Dosis anderer nicht zu Prüfzwecken eingesetzter antineoplastischer Wirkstoffe, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist (ausgenommen anti-CD20-mAb oder BTKi).</p> <p>c) Mindestens fünf Halbwertszeiten seit der letzten Dosis von Prüfpräparaten, mit Ausnahme einer früheren CAR-T-Zelltherapie, bei der 30 Tage vor der ersten Dosis von Epcoritamab vergangen sein müssen.</p> <p>10. Abklingen der Toxizitäten einer früheren Therapie auf einen Grad, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie nicht kontraindiziert.</p> <p>11. Änderung nach Amendment 8: Falls zum Zeitpunkt des Screenings eine Glucocorticoide-Behandlung erfolgt, darf die Tageshöchstdosis von Prednison 10 mg und die Gesamtdosis von 140 mg in den letzten 14 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab nicht überschritten werden, es sei denn, sie dient der Krankheitskontrolle.</p> <p>12. Vor der ersten Dosis von Epcoritamab und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, muss eine Frau entweder:</p> <p>a) Nicht im gebärfähigen Alter sein: Prämenarchisch, postmenopausal (> 45 Jahre mit Amenorrhoe seit mindestens zwölf Monaten oder in jedem Alter mit Amenorrhoe seit mindestens sechs Monaten und einem Serumspiegel des FSH von > 40 IU/l oder mIU/ml);</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dauerhaft sterilisiert (z. B. bilateraler Eileiterverschluss, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie); oder anderweitig unfähig einer Schwangerschaft sein.</p> <p>b) Im gebärfähigen Alter sein: Eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anwenden (gemäß der Definition der European Union Clinical Trial Facilitation Group) in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften über die Anwendung von Verhütungsmethoden bei Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen: z. B. die bewährte Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten kombinierten, hormonellen Verhütungsmitteln; Einsetzen eines IUD oder IUS; Sterilisation des männlichen Partners; echte Abstinenz.</p> <p>13. Ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten, eine Barrieremethode der Geburtenkontrolle, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab, zu nutzen.</p> <p>14. Frauen müssen sich verpflichten, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der ersten Dosis von Epcoritamab keine Eizellen (Eizellen, Oozyten) zum Zwecke der künstlichen Befruchtung zu spenden. Männer dürfen während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab keine Spermien spenden.</p> <p>15. Der Patient versteht den Zweck der Studie und die für die Studie erforderlichen Verfahren und ist in der Lage, eine unterzeichnete Einwilligungserklärung zu erteilen, die die Einhaltung der im Formular zur Einwilligungserklärung und in diesem Prüfplan aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet.</p> <p>16. Der Patient muss zustimmen, dass er eine oder mehrere Proben für die Auswertung der DNA zur Verfügung stellt.</p> <p>17. Lebenserwartung > 3 Monate unter Standardbehandlung</p> <p>18. Zugang zur Intensivpflege zur Behandlung von CRS-Symptomen (d. h. Hypotonie und/oder Hypoxie), falls erforderlich.</p> <p>Dosisfindungsphase <u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Primäre Lymphome des Zentralnervensystems (ZNS) oder bekannte ZNS-Beteiligung durch Lymphome beim Screening, bestätigt durch MRT oder CT des Gehirns und, falls klinisch angezeigt, durch Lumbalpunktion.</p> <p>2. Bekannte frühere oder aktuelle bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose und:</p> <p>a) Zervixkarzinom im Stadium 1B oder weniger</p> <p>b) Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> c) Nicht invasiver, oberflächlicher Blasenkrebs d) Prostatakrebs mit einem aktuellen PSA-Wert < 0,1 ng/ml e) Jeder heilbare Krebs mit einem vollständigen Ansprechen von > 2 Jahren <ol style="list-style-type: none"> 3. AST und/oder ALT > 3× der oberen Normgrenze 4. Gesamt Bilirubin > 1,5×der oberen Normgrenze 5. CrCl < 45 ml/min 6. Bekannte klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> a) Auftreten einer instabilen Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten vor Unterzeichnung des ICF b) Akuter Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der Unterzeichnung c) Kongestive Herzinsuffizienz (Grad III oder IV nach der Klassifikation der NYHA und/oder bekannte verminderte Auswurfraction von < 45 % 7. Chronische laufende Infektionskrankheiten (außer Hepatitis B oder Hepatitis C), die eine Behandlung erfordern (außer prophylaktischer Behandlung) zum Zeitpunkt der Einschreibung oder innerhalb der letzten zwei Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab. 8. Bestätigte oder aktuelle Autoimmunerkrankung oder andere Erkrankungen, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern. Niedrig dosiertes Prednisolon für rheumatoide Arthritis oder ähnliche Erkrankungen ist zulässig. 9. Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika). 10. Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt. 11. Vorherige Behandlung mit CAR-T-Zellen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab 12. Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT, in Frage kommen. 13. Autologe HSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Dosis oder eine vorherige allogene HSZT oder Transplantation eines Organs 14. Aktive Hepatitis B oder Hepatitis C. Bei Labornachweis einer chronischen Infektion mit Hepatitis B ist eine engmaschige Überwachung und prophylaktische Therapie erforderlich. 15. Bekannte HIV-Infektion 16. Exposition gegenüber einem Lebendimpfstoff oder einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von vier Wochen vor der Unterzeichnung des ICF 17. Schwangerschaft oder Stillen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Der Patient leidet an einem Zustand, bei dem nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die im Prüfplan vorgesehenen Untersuchungen verhindern, einschränken oder erschweren könnte.</p> <p>19. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Allopurinol oder Rasburicase.</p> <p>Expansionsphase <u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primäre Lymphome des ZNS oder bekannte ZNS-Beteiligung durch Lymphome beim Screening, bestätigt durch MRT oder CT des Gehirns und, falls klinisch angezeigt, durch Lumbalpunktion. 2. Bekannte frühere oder aktuelle bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose und: <ol style="list-style-type: none"> a) Zervixkarzinom im Stadium 1B oder weniger b) Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut c) Nicht invasiver, oberflächlicher Blasenkrebs d) Prostatakrebs mit einem aktuellen PSA-Wert < 0,1 ng/ml e) Jeder heilbare Krebs mit einem vollständigen Ansprechen von > 2 Jahren 3. AST und/oder ALT > 3 × der oberen Normgrenze 4. Gesamt Bilirubin > 1,5 × der oberen Normgrenze, es sei denn, der Bilirubin-Anstieg ist auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen, oder hat einen nicht hepatischen Ursprung. 5. Änderung nach Amendment 8: Geschätzte CrCl < 45 ml/min 6. Änderung nach Amendment 9: Bekannte klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a) Auftreten einer instabilen Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten vor Unterzeichnung des ICF b) Akuter Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der Unterzeichnung c) Kongestive Herzinsuffizienz (Grad III oder IV nach der Klassifikation der NYHA) und/oder bekannte verminderte Auswurfraction von < 45 % d) Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der Unterzeichnung des ICF e) Im Falle einer kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte ist innerhalb von 60 Tagen nach der Einschreibung eine kardiologische Beratung erforderlich. f) Bei Patienten, die ≥ 75 Jahre alt sind, zwei oder mehr aktive kardiovaskuläre Erkrankungen (jeder Art, ≥ Grad 2) (nur MCL) haben. 7. Änderung nach Amendment 8:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laufende aktive bakterielle, virale, pilzartige, mykobakterielle, parasitäre oder andere Infektionen, die eine systemische Behandlung erfordern (mit Ausnahme einer prophylaktischen Behandlung), zum Zeitpunkt der Studienaufnahme oder innerhalb der letzten zwei Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab, einschließlich einer COVID-19-Infektion. Es ist zu beachten, dass eine frühere COVID-19-Infektion ein Risikofaktor sein kann, aber wenn diese abgeklungen ist und der Patient geimpft ist, kann es zulässig sein, den Patienten einzuschließen.</p> <p>8. Bestätigte oder aktuelle Autoimmunerkrankung oder andere Erkrankungen, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern. Niedrig dosiertes (≤ 10 mg/Tag) Prednisolon (oder Äquivalent) für rheumatoide Arthritis oder ähnliche Erkrankungen ist zulässig.</p> <p>9. Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika).</p> <p>10. Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt.</p> <p>11. Vorherige Behandlung mit CAR-T-Zellen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab</p> <p>12. Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT-Rescue, in Frage kommen.</p> <p>13. Autologe HSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Dosis oder eine vorherige allogene HSZT oder Transplantation eines Organs</p> <p>14. Änderung nach Amendment 8: Aktive Hepatitis-B- (DNA-PCR-positiv) oder Hepatitis-C- (RNA-PCR-positiv) Infektion. Patienten, bei denen eine frühere Hepatitis-B-Virusinfektion nachgewiesen wurde, die aber PCR-negativ sind, können an der Studie teilnehmen, sollten aber eine prophylaktische antivirale Therapie erhalten. Patienten, die eine HCV-Behandlung zur Eradikation des Virus erhalten haben, können an der Studie teilnehmen, wenn die Hepatitis-C-RNA-Werte nicht nachweisbar sind.</p> <p>15. Änderung nach Amendment 8: Bekannte HIV-Infektion; ein HIV-Test ist beim Screening nur dann erforderlich, wenn dies von den örtlichen Gesundheitsbehörden oder institutionellen Standards verlangt wird.</p> <p>16. Änderung nach Amendment 8: Exposition gegenüber Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von vier Wochen vor Unterzeichnung des ICF; Beispiele für Lebendimpfstoffe sind unter anderem die folgenden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin und Typhusimpfstoff. Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind in der Regel Impfstoffe mit abgetöteten; intranasale Grippeimpfstoffe (z. B. FluMist®) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und nicht zugelassen. Experimentelle und/oder nicht zugelassene SARS-CoV-2-Impfungen sind nicht zugelassen.</p> <p>17. Schwangerschaft oder Stillen</p> <p>18. Änderung nach Amendment 8: Wenn der Patient nicht in der Lage ist, den Studienplan einzuhalten (z. B. aufgrund von Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischen Störungen), oder an einem Zustand leidet, bei dem nach Ansicht des Sponsors oder des Prüfarztes die Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre (z. B. sein Wohlbefinden beeinträchtigen könnte) oder der die im Studienplan vorgesehenen Untersuchungen verhindern, einschränken oder erschweren könnte, kann nicht an der Studie teilnehmen.</p> <p>19. Kontraindikation für alle harnsäuresenkenden Mittel</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 54 Studienzentren in Australien, Nordamerika, Europa (u. a. auch in Deutschland) und Asien durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Expansionsphase:</p> <p>Alle Patienten erhielten Epcoritamab subkutan in Behandlungszyklen von vier Wochen (d. h. 28 Tagen). Die bevorzugte Injektionsstelle war der untere Bauch oder der Oberschenkel. Ein Wechsel der Seiten (rechts nach links und vice versa) wird empfohlen, insbesondere bei wöchentlicher Injektion.</p> <p>Während der Expansionsphase wurde das für die Phase-II empfohlene Dosisschema von Epcoritamab, das eine Anfangsdosis von 0,16 mg (Zyklus 1, Tag 1), eine Zwischendosis von 0,8 mg (Zyklus 1, Tag 8) und eine volle Dosis von 48 mg (Zyklus 1, Tag 15, Zyklus 1, Tag 22 und danach) vorsieht, nach dem folgenden Schema verabreicht:</p> <p>Zyklus 1 bis 3: Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)</p> <p>Zyklus 4 bis 9: Tag 1 und 15 (alle zwei Wochen)</p> <p>Zyklus 10 und darüber hinaus bis zu inakzeptabler Toxizität, PD oder Widerrufung der Einwilligung: Tag 1 (alle vier Wochen)</p> <p>Eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und Antipyretika sind 30 – 120 Minuten vor den ersten vier Verabreichungen von Epcoritamab obligatorisch. Bei späteren Verabreichungen von Epcoritamab ist die Prämedikation fakultativ.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Hospitalisierung war nur während der Expansionsphase für mindestens 24 Stunden nach der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zyklus 1 vorgesehen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Dosisfindungsphase</u></p> <p><u>Primärer Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dosislimitierende Toxizität</u> • <u>UE</u> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zytokin-Messungen</u> • <u>Laborparameter (Biochemie, Hämatologie einschließlich Immunphänotypisierung für T-Zellen und B-Zellen, sowie T-Zell-Aktivierungs- und Erschöpfungsmarker)</u> • PK-Parameter (Clearance, Verteilungsvolumen, AUC, C_{max}, t_{max}, Vordosierungswerte, Halbwertszeit) • Immunogenität von Epcoritamab • Anti-Lymphom-Aktivität; Auflösung der B-Symptomatik, Verkleinerung des Tumors, ORR, CR und PR • DOR, PFS, TTNT und OS <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD3, CD20 und andere molekulare Marker in Tumorbiopsien vor und während der Behandlung • Pharmakodynamische Marker in Blutproben und im Tumor (Biopsie während der Behandlung) <p><u>Expansionsphase</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR, CRR, DoCR, PFS und TTR durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet. • ORR, CRR, PFS, DOR, DoCR und TTR durch LYRIC-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet. • OS • TTNT • Rate der MRD-Negativität • Sicherheit (d. h., Nebenwirkungen, Laborparameter [Biochemie, Hämatologie einschließlich Immunphänotypisierung für absolute T-Zell- und B-Zell-Zahlen sowie T-Zell-Aktivierungs- und Erschöpfungsmarker], Krankenhausaufenthalte und Zytokin-Messungen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PK-Parameter (Clearance, Verteilungsvolumen, C_{max}, t_{max}, tiefste Konzentrationen und Halbwertszeit) und Inzidenz von ADA auf Epcoritamab • Veränderungen der Lymphom-Symptome, gemessen mit dem FACT-Lym <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD3, CD20 und anderen molekularen und genetischen Markern in Tumorbiopsien vor der Behandlung und während der Behandlung sowie von Immunsubpopulationen in Tumoren und Blut • Pharmakodynamische Marker in Blutproben und im Tumor (Biopsie während der Behandlung) • Veränderungen des Wohlbefindens und des allgemeinen Gesundheitszustandes bewertet mit dem FACT-Lym und dem EQ-5D-3L, bzw. durch qualitative Interviews.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Expansionsteil der Studie wird in zwei Phasen innerhalb von drei Kohorten in einem zweistufigen Design durchgeführt. In einer aNHL-Kohorte werden in Phase-I 28 Patienten mit DLBCL aufgenommen. Wenn die Futility-Kriterien erfüllt sind (nicht mehr als sieben Responder von 25 auswertbaren Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu zwölf Wochen), ist keine weitere Expansion geplant. Andernfalls werden weitere 100 Patienten mit DLBCL in Phase-II aufgenommen, zusammen mit bis zu 30 Patienten mit anderen Arten von aNHL (HGBCL, PMBCL und FL 3B). Insgesamt werden bis zu 158 Patienten mit aNHL in die Studie aufgenommen.</p> <p>Unter der Annahme einer Nichtbewertungsrate von 10 % würde eine Stichprobengröße von 128 Patienten in der DLBCL-Gruppe eine Aussagekraft von etwa 90 % bieten, um die Alternativhypothese ein ORR von mindestens 50 % zu ermitteln, wobei ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 unter Verwendung eines exakten Binomialtests mit einer Stichprobe unter der Nullhypothese einer ORR von höchstens 35 % gewährleistet ist. Die Wahrscheinlichkeit der Futility am Ende von Phase-I beträgt etwa 30 % unter der Nullhypothese und 2,1 % unter der Alternativhypothese.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimsanalyse für die aNHL-Kohorte basiert auf der vom Prüfarzt bewerteten ORR und wird durchgeführt, wenn etwa 25 Patienten mit DLBCL genügend Daten (bis zu zwölf Wochen Nachbeobachtung) haben, um ein Ansprechen beurteilen zu können. Wenn die Futility-Kriterien erfüllt sind (nicht mehr als sieben Responder von 25 auswertbaren Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu zwölf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen), ist keine weitere Ausweitung geplant. Andernfalls werden weitere 100 Patienten mit DLBCL in Phase-II aufgenommen, zusammen mit bis zu 30 Patienten mit anderen Arten von aNHL (HGBCL, PMBCL und FL 3B).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie ohne Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend b) Nicht zutreffend c) Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Populationen</u> <u>Full Analysis Set (FAS)</u> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Epcoritamab erhalten haben. <u>Safety Analysis Set (SAF)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><u>Response Evaluable Set (RES)</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn und mindestens einer Bewertung der Erkrankung nach Studienbeginn oder verstorben innerhalb von 60 Tagen nach der ersten Dosis ohne Bewertung der Erkrankung.</p> <p><u>Modifiziertes RES (mRES)</u></p> <p>Alle Patienten des RES, die mindestens eine volle Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><u>Per-Protokoll Analysis Set (PP)</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit messbarer Erkrankung zu Baseline und keine relevanten Protokollverletzungen</p> <p><u>Pharmakokinetik Analysis Set</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit mindestens einer PK-Probe und ausreichenden Daten zur Berechnung von mindestens einem PK-Parameter für Epcoritamab</p> <p><u>Immunogenitäts Analysis Set (IAS)</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit einer auswertbaren Anti-Drogen-Antikörper-Probe (ADA) zu Beginn der Behandlung und mindestens einer auswertbaren ADA-Probe während der Behandlung</p> <p><u>PRO-Analysis Set</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit einem PRO zu Baseline und mindestens einem PRO zu Post-Baseline</p> <p><u>Definition der Endpunkte</u></p> <p>ORR: Anteil der Patienten, die das beste Gesamtansprechen (BOR) vom kompletten Ansprechen (CR) oder vom partiellen Ansprechen (PR) erreicht haben.</p> <p>TTR: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten Tumoransprechen (PR oder besser)</p> <p>DOR: Zeit seit dem ersten dokumentierten Tumoransprechen bis PD (Datum der ersten dokumentierten Progression) oder Tod</p> <p>CR: Anteil der Patienten mit BOR des CR</p> <p>DoCR: Zeit von dem ersten dokumentierten CR bis PD oder Tod</p> <p>TTCR: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten Tumoransprechen des CR</p> <p>PFS: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD oder Tod</p> <p>OS: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod. Ist bei einem Patienten nicht bekannt, ob er verstorben ist, dann wird das OS bis zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient noch am Leben war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TTNT: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zur ersten registrierten Verabreichung einer nachfolgenden Antilymphomtherapie mit kurativer Absicht oder Tod</p> <p>MRD-Negativität: Es gibt keine bösartigen Klonsequenzen, die bei einem bestimmten Schwellenwert in PBMC nachgewiesen werden. Für die Bewertung der MRD-Negativitätsrate gelten Patienten als MRD-negativ, wenn es mindestens eine MRD-negative Vollblutprobe bei der Behandlung gibt; alle übrigen Patienten gelten als MRD-positiv. Die Dauer der MRD-Negativität ist definiert als die Anzahl der Tage zwischen der ersten Dokumentation von MRD-negativ und dem Datum der Änderung des MRD-Status (nicht MRD-negativ). Der primäre MRD-Schwellenwert wird mit 10^{-5} gewählt. Andere Schwellenwerte, einschließlich 10^{-4} und 10^{-6}, können ebenfalls untersucht werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>IRC-bewertetes ORR anhand der Lugano-Kriterien erfolgt neun Monate nach der ersten Dosis des letzten Patienten der aNHL-Kohorte.</p> <p>Die ORR, die Krankheitskontrollrate (BOR von stabiler Erkrankung und besser) und das entsprechende 95 %-KI werden für DLBCL, andere Subtypen und aNHL insgesamt angegeben. Darüber hinaus wird die Konkordanz zwischen den vom IRC und vom Prüfarzt bewerteten BOR auf der Grundlage der Lugano-Kriterien mit Hilfe der Kappa-Statistik zusammengefasst.</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <p>IRC-Bewertung der ORR erfolgt anhand der LYRIC-Kriterien und wird zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI angegeben.</p> <p>TTR und DOR werden für Patienten ermittelt, die ein BOR des PR oder CR erreicht haben. Die Bewertung erfolgt nach Lugano- und LYRIC-Kriterien. Die TTR wird mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die DOR, die mit der KM-Produkt-Limit-Methode geschätzt wird, wird grafisch dargestellt. Median, erstes und drittes Quartil, sowie zweiseitige 95 %-KI werden auf der Grundlage einer log-log-Transformation berechnet.</p> <p>Die Analysen der CRR werden in ähnlicher Weise wie die ORR durchgeführt, und die DoCR-Analysen werden in ähnlicher Weise wie die DOR durchgeführt. Die TTCR wird für Patienten abgeleitet, die das beste CR erreichten, und mit Hilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p> <p>Das PFS wird für alle Patienten ermittelt und mit ähnlichen Methoden wie die DOR analysiert. Die Hauptanalyse basiert auf der IRC-Bewertung per Lugano- und LYRIC-Kriterien. Die Dauer der Krankheitsnachbeobachtung wird nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine klinische Progression ohne dokumentierte radiologische Progression</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß den Lugano- oder LYRIC-Kriterien wird für die Bestimmung des PFS nicht als Progression gewertet.</p> <p>Das OS wird für alle Patienten ermittelt und ähnlich wie die DOR analysiert. Der Überlebensstatus wird mindestens alle 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab abgefragt. Die Dauer der Nachbeobachtung (Zeit zwischen Tag 1 des ersten Zyklus und dem Tod aus beliebiger Ursache) wird auf der Grundlage der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit einer ähnlichen Methode wie die DOR analysiert.</p> <p>TTNT wird für alle Patienten abgeleitet und mit ähnlichen Methoden wie die DOR analysiert. Patienten, die aufgrund einer Krankheitsprogression sterben, werden als Ereignis gewertet.</p> <p>Eine explorative Analyse der MRD-Negativität wird auch in Plasma (ctDNA)-Proben durchgeführt. Der MRD-Schwellenwert wird durch die Nachweisgrenze (LOD) der ctDNA in der Probe bestimmt und kann entweder als MRD-negativ, MRD-positiv oder nicht bestimmt für Proben angegeben werden, die die präanalytische Qualitätskontrolle durch den Anbieter nicht bestanden haben.</p> <p>MRD-Raten-Analysen werden auf ähnliche Weise wie bei der ORR durchgeführt, und MRD-Dauer-Analysen werden auf ähnliche Weise wie bei der DOR durchgeführt.</p> <p><u>Safety Endpunkt:</u></p> <p>Zusammenfassung von UE, arzneimittelbedingten UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, arzneimittelbedingten SUE, UESI und Tod.</p> <p>UESI sind definiert als Ereignisse, die von wissenschaftlichem und medizinischem Interesse sind und sich auf das Produkt oder Programm des Sponsors beziehen. CRS, CTLS und ICANS werden im Rahmen der Expositionsphase als UESI betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IRC-bewertete ORR nach Lugano-Kriterien in den Populationen PP, RES und mRES • IRC-bewertete ORR nach LYRIC in der RES • IRC-bewertete CT-basierte ORR nach Lugano-Kriterien in den Populationen FAS und RES • Vom Prüfarzt bewertete ORR nach den Lugano-Kriterien in den Populationen FAS, PP, RES und mRES • Vom Prüfarzt bewertete ORR nach LYRIC-Kriterien im FAS • IRC-bewertete DOR im RES und Prüfarztbewertung im FAS und RES <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Die ORR- und CR-Rate und das mediane PFS der IRC-Bewertung nach Lugano-Kriterien wird in Subgruppen zusammengefasst, die zusammen mit dem exakten 95 %-KI in einem Forest Plot für DLBCL und aNHL dargestellt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Umfasst eine Subgruppe weniger als 20 Patienten, wird die Analyse für die betreffende Subgruppe nicht durchgeführt oder eine Kombination von Subgruppe wird in Betracht gezogen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine nicht kontrollierte-Studie handelt, fand keine Randomisierung statt. a) Nicht zutreffend b) 157 Patienten in der aNHL Kohorte c) 157 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 19. Juni 2020 <u>Letzte Beobachtung des letzten Patienten für diesen Analysebericht:</u> Pharmakokinetik: 30. November 2021 Andere Daten: 31. Januar 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist fortlaufend.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADA: Anti-Drug-Antibody; ALT: Alanin-Transaminase; aNHL: Aggressives Non-Hodgkin-Lymphom; AST: Aspartat-Transaminase; AUC: Area Under the Curve; BCL: B-Zell-Lymphom; BOR: Bestes Gesamtansprechen; B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom; BTKi: Bruton's Tyrosin-Kinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; C_{max}: Maximale Konzentration; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; CR: Komplettes Ansprechen; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRR: Komplette Ansprechrate; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CT: Computertomografie; ctDNA: Zirkulierende Tumor-DNA; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Levels Fragebogen; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; FDG: Fluorodeoxyglukose; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FL: Follikuläres Lymphom; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HCV: Hepatitis C Virus; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IAS: Immunogenitäts Analysis Set; ICANS: Immunzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; ICF: Einwilligungserklärung; iNHL: Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; IRC: Unabhängiges Review Komitee; IU: International Unit; IUD: Intrauterinpeppar; IUS: Intrauterinsystem; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LOD: Nachweisgrenze; LYRIC: Lymphoma Response to</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Immunomodulatory Therapy Criteria; mAb: Monoklonaler Antikörper; MCL: Mantelzell-Lymphom; MRD: Minimale Resterkrankung; mRES: Modifiziertes Response Evaluable Set; MRT: Magnetresonanztomografie; MYC: Myelocytomatose Oncogene; NOS: Nicht weiter spezifiziert; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PBMC: Periphere mononukleäre Blutzelle; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD: Progressive Erkrankung; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PP: Per Protokoll; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; r/r: Rezidivierend oder refraktär; RES: Response Evaluable Set; RNA: Ribonukleinsäure; SAF: Safety Analysis Set; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; t_{max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem

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

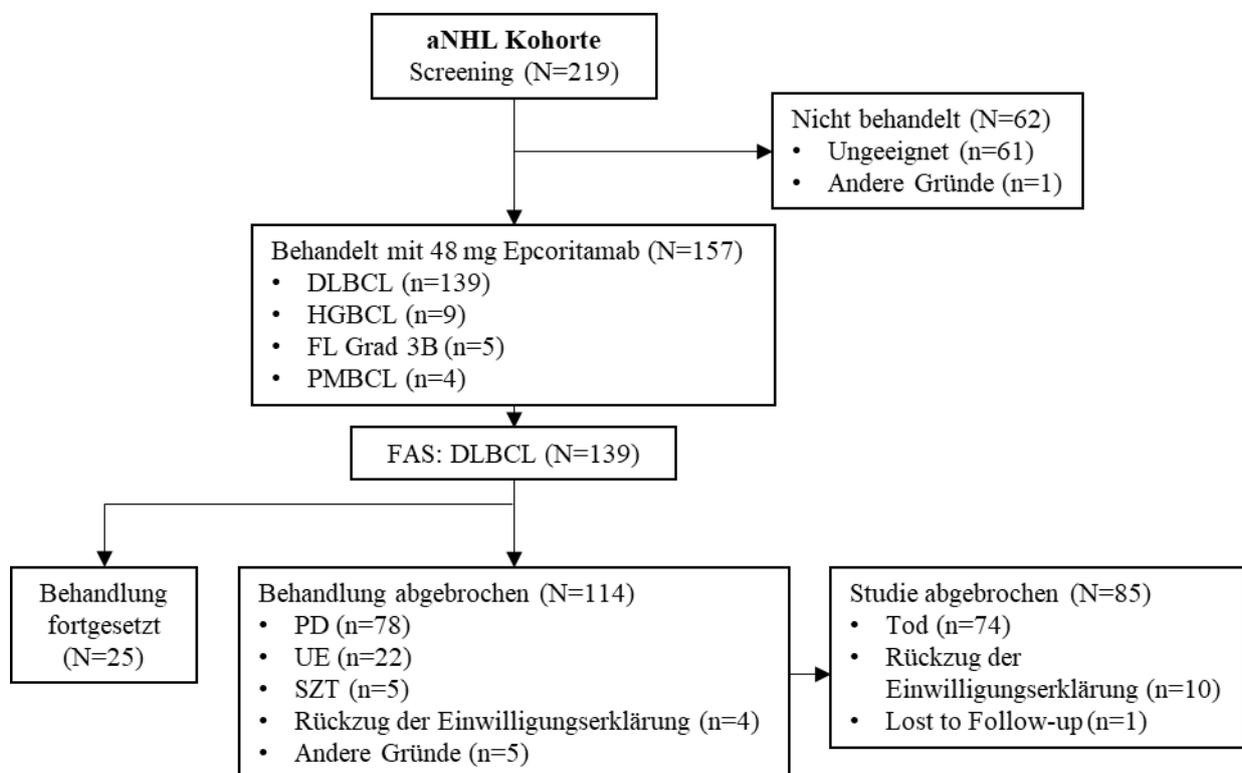


Abbildung 19: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-01 (aNHL-Kohorte)

Datenschnitt: 21. April 2023

aNHL: Aggressives Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; FL: Follikuläres Lymphom; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom; PD: Progressive Erkrankung, PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GCT3013-04

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Eine offene, Phase-I/II-, Dosisfindungsstudie mit einer Expansionskohorte zur Bestimmung der Sicherheit und vorläufige Wirksamkeit von Epcoritamab bei japanischen Patienten mit r/r Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom.</p> <p>Die Studie GCT3013-04 soll die Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bei japanischen Patienten mit B-NHL charakterisieren, um eine Extrapolation der Ergebnisse der laufenden First-in-Human-Studie (GCT3013-01) auf die japanische Bevölkerung zu übertragen. Die Ergebnisse der GCT3013-04 an japanischen Patienten werden mit den Ergebnissen der GCT3013-01 und GCT3013-02 an nicht japanischen Patienten verglichen, um die Konsistenz der PK, Sicherheit und Verträglichkeit zu bestätigen und mögliche ethnische Unterschiede in der PK-Pharmakodynamik zu ermitteln.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, Single-Country, interventionelle Phase-I/II-Studie mit japanischen Patienten mit B-NHL. Die Studie umfasste eine Dosisfindungsphase und eine Expansionsphase. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, gibt es kein Zuteilungsverhältnis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (1. Juli 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neues Kriterium für dosislimitierende Toxizität: Jedes UE, das im Zusammenhang mit der Behandlung von Epcoritamab steht und eine Verzögerung der Dosierung von > 7 Tage verursacht. • Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Erkrankung müssen einen negativen Hepatitis-B-Test vor der Behandlung mit Epcoritamab vorweisen. <p><u>Amendment 2 (11. März 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Einschlusskriterien: ECOG-PS ≤ 2 hinzugefügt. <p><u>Amendment 3 (02. Dezember 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindungsphase: ORR, CRR, DOR und PFS nach Lugano-Kriterien werden durch den Prüfarzt bewertet und nicht durch ein IRC. • Monotherapie-Expansionsphase: DoCR, TTCR und TTR nach Lugano- und LYRIC-Kriterien bestimmt und bewertet durch das IRC, wurden zu den sekundären Wirksamkeits-Endpunkten hinzugefügt. • Monotherapie-Expansionsphase: Beschleunigte IRC-Überprüfung und Bestätigung der vom Prüfarzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>festgestellten PD gemäß Lugano- und LYRIC-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung wurde als sekundärer Endpunkt entfernt. <p><u>Statistische Änderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindungsphase: BOR und DOR wurden zusammengefasst und in einer Übersichtstabelle zur Berichterstattung dargestellt. • PK-Parameter wurden nur für die Dosisfindungsphase analysiert. • DLBCL-Expansionskohorte: Plasmakonzentrationen und deskriptive Statistik für eine Untergruppe der PK-Parameter (C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$ und AUC) wurden zusammengefasst und berichtet. • Für PFS oder OS gibt es keine Forest Plots, stattdessen wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse des PFS und OS für die einarmige DLBCL-Kohorte in einer Tabelle präsentiert. • Definition für nachfolgende Antilymphomtherapien war im SAP falsch. Die korrekte Definition und Methodik, die für die Analyse verwendet wurde, bezog sich auf Medikamente, die nicht im Rahmen der Studie verabreicht wurden, auf Operation mit kurativer Absicht, Strahlentherapie und systemische Therapien, die bei und nach der ersten Epcoritamab-Einnahme durchgeführt wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Dosisfindungsphase und Expansionsphase – Monotherapie</u> <u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient muss ein ICF unterzeichnen, in dem er bestätigt, dass er Zweck und die erforderlichen Verfahren verstanden hat und bereit ist, an der klinischen Prüfung teilzunehmen. 2. Der Patient muss mindestens 20 Jahre alt sein. 3. Asiatisch und japanischer Abstammung sein. 4. Dokumentierte reife B-Zell-Neoplasie gemäß der WHO-Klassifikation von 2008 oder WHO-Revision 2016, abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose. <ol style="list-style-type: none"> a. Dosisfindungsphase <ol style="list-style-type: none"> i. DLBCL (de novo oder histologisch verändert) ii. HGBCL iii. PMBCL iv. FL v. MZL (nodal, extranodal von schleimhautassoziiertem lymphatischem Gewebe oder Milz) vi. SLL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Expansionsphase <ul style="list-style-type: none"> i. DLBCL, NOS (nach WHO 2016 Klassifikation) inklusive historisch veränderte indolente Lymphome mit Ausnahme von chronischer lymphatischer Leukämie und Waldenstrom-Makroglobulinämie ii. Patienten mit double-hit oder triple-hit DLBCL iii. FL Grad 1-3A zur initialen Diagnose ohne Beleg einer klinischen oder histologischen Veränderung 5. Eine r/r Erkrankung und vorherige Behandlung mit mindestens zwei Linien einer systemischen antineoplastischen Therapie, einschließlich mindestens einer anti-CD20-mAb-haltigen Therapie. Hinweis: Eine rezidive Erkrankung ist definiert als eine Erkrankung, die ≥ 6 Monate nach Abschluss der Therapie wieder aufgetreten ist. Eine refraktäre Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die entweder während der Therapie fortgeschritten ist, oder innerhalb von 6 Monaten (< 6 Monate) nach Abschluss der Therapie fortgeschritten ist. 6. Patienten, die für eine HDT mit autoSZT nicht in Frage kommen, muss die Entscheidung basierend auf dem Alter, dem ECOG-PS, den Komorbiditäten und/oder unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung beruhen. 7. Patienten mit indolentem Lymphom (FL Grad 1-3A, MZL, SLL) müssen eine aktive Erkrankung haben, bei der aufgrund von Symptomen und/oder Krankheitslast eine Behandlung eingeleitet werden muss. 8. CD20-positiv bei einer repräsentativen Tumorbiopsie auf Grundlage des Pathologieberichts 9. Messbare Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> a. FDG-avide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT- (oder MRT-)Untersuchung mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse $> 1,5$ cm und einer kurzen Achse $> 1,0$ cm und FDG-PET-Scan, der positive Läsionen zeigt, die mit CT (oder MRT) definierten anatomischen Tumorstellen kompatibel sind. b. FDG-nicht avide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT (oder MRT) mit Beteiligung von zwei oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse $> 1,5$ cm und einer kurzen Achse $> 1,0$ cm oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">Achse von > 2,0 cm und einer kurzen Achse ≥ 1,0 cm</p> <p>10. ECOG-PS von ≤ 2</p> <p>11. Lymphozytenzahl von < 5 x 10⁹/l</p> <p>12. Thrombozytenzahl von ≥ 50 x 10⁹/l</p> <p>13. Absolute Neutrophilenzahl von ≥ 1,0 x 10⁹/l; Wachstumsfaktorunterstützung im Falle einer Beteiligung des Knochenmarks erlaubt.</p> <p>14. Der Patient muss die folgenden Kriterien hinsichtlich der Zeit seit der letzten antineoplastischen Behandlung erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis einer nicht untersuchungsrelevanten systemischen Chemotherapie b. Mindestens vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosis anderer, nicht zu Forschungszwecken verwendeter antineoplastischer Wirkstoffe, je nachdem was kürzer ist (mit Ausnahme von anti-CD20-mAb). c. Mindestens fünf Halbwertszeiten seit der letzten Dosis der Prüfpräparate, außer bei vorheriger CAR-T-Zelltherapie, von der 100 Tage vor der ersten Verabreichung von Epcoritamab vergangen sein müssen. <p>15. Reduzierung der Toxizitäten aus der vorangegangenen Therapie auf ein Niveau, das nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie nicht kontraindiziert.</p> <p>16. Vor der ersten Verabreichung von Epcoritamab während der Studie und für zwölf Monate nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab muss eine Frau entweder nicht im fortpflanzungsfähigen Alter sein, oder reproduktionsfähig sein und eine Verhütungsmethode anwenden, die vom Prüfarzt festgelegt wird und in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften steht.</p> <p>17. Ein Mann, der mit einer Frau im fortpflanzungsfähigen Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten Geburtenkontrolle zu praktizieren, wie vom Prüfarzt definiert und in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften, während der Studie und für zwölf Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Epcoritamab.</p> <p>18. Ein weiblicher Patient ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist, nicht stillt, das Stillen vor der ersten Dosis einstellt (und für die Dauer der Studie oder mindestens zwölf Monate nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung nicht stillt) und nicht erwartet, während der voraussichtlichen Dauer der Studie und mindestens zwölf Monate nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung Kinder zu bekommen und eine der folgenden Bedingungen zutrifft:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Keine Frau mit reproduktivem Potenzial</p> <p>b. Eine Frau mit reproduktivem Potenzial, die zustimmt mindestens eine angemessene Form der Empfängnisverhütung während und für zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab anzuwenden.</p> <p>19. Frauen müssen sich verpflichten, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab keine Eizellen für die Zwecke der künstlichen Befruchtung während der Studie und zwölf Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Epcoritamab zu spenden. Männer dürfen während der Studie und zwölf Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Epcoritamab keine Spermien spenden.</p> <p>20. Der Patient muss in der Lage sein die in diesem Protokoll genannten Verbote und Einschränkungen zu befolgen.</p> <p>21. Lebenserwartung > 3 Monate unter Standardbehandlung</p> <p><u>Expansionsphase – Kombinationstherapie</u></p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>1. Der Patient muss ein ICF unterzeichnen, in dem er bestätigt, dass er Zweck und die erforderlichen Verfahren verstanden hat und bereit ist, an der klinischen Prüfung teilzunehmen.</p> <p>2. Der Patient muss mindestens 20 Jahre alt sein.</p> <p>3. Asiatisch und japanischer Abstammung sein</p> <p>4. DLBCL-Patienten, die für eine HDT mit autoSZT nicht in Frage kommen, muss die Entscheidung basierend auf dem Alter, dem ECOG-PS, den Komorbiditäten und/oder unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung beruhen.</p> <p>5. Patienten mit indolentem Lymphom (FL Grad 1-3A, MZL, SLL) müssen eine aktive Erkrankung haben, bei der aufgrund von Symptomen und/oder Krankheitslast eine Behandlung eingeleitet werden muss.</p> <p>6. CD20-positiv bei einer repräsentativen Tumorbiopsie auf Grundlage des Pathologieberichts</p> <p>7. Messbare Erkrankung: a) FDG-avide Lymphome: Im CT oder MRT nachgewiesene messbare Erkrankung, definiert als ≥ 1 nodale Läsion (lange Achse > 1,5 cm und kurze Achse > 1,0 cm) oder ≥ 1 messbare extra-nodale Läsion (lange Achse > 1,0 cm).</p> <p>8. ECOG-PS ≤ 2</p> <p>9. Lymphozytenzahl von $< 5 \times 10^9/l$</p> <p>10. Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ oder $\geq 50 \times 10^9/l$ bei Knochenmarkinfiltration oder Splenomegalie</p> <p>11. Absolute Neutrophilenzahl von $\geq 1,0 \times 10^9/l$; Wachstumsfaktorunterstützung im Falle einer Beteiligung des Knochenmarks erlaubt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Hämoglobinlevel ≥ 8 g/dl (≥ 5 mmol/l) mit oder ohne Transfusion</p> <p>13. Prothrombinzeit, International Normalized Ratio und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ x ULN, es sei denn, die Patienten erhalten eine Antikoagulationstherapie.</p> <p>14. Der Patient muss die folgenden Kriterien hinsichtlich der Zeit seit der letzten antineoplastischen Behandlung erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis einer nicht untersuchungsrelevanten systemischen Chemotherapie b. Mindestens vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosis anderer, nicht zu Forschungszwecken verwendeter antineoplastischer Wirkstoffe, je nachdem was kürzer ist (mit Ausnahme von anti-CD20-mAb). c. Mindestens fünf Halbwertszeiten seit der letzten Dosis der Prüfpräparate, außer bei vorheriger CAR-T-Zelltherapie, von der 100 Tage vor der ersten Verabreichung von Epcoritamab vergangen sein müssen. <p>15. Reduzierung der Toxizitäten aus der vorangegangenen Therapie auf einem Niveau, das nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie nicht kontraindiziert.</p> <p>16. Ein Mann, der mit einer Frau im fortpflanzungsfähigem Alter sexuell aktiv ist, muss sich verpflichten Geburtenkontrolle zu praktizieren, wie vom Prüfarzt definiert und in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften, während der Studie und für zwölf Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Epcoritamab.</p> <p>17. Ein weiblicher Patient ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist, nicht stillt, das Stillen vor der ersten Dosis einstellt (und für die Dauer der Studie oder mindestens zwölf Monate nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung nicht stillt) und nicht erwartet, während der voraussichtlichen Dauer der Studie und mindestens zwölf Monate nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung Kinder zu bekommen und eine der folgenden Bedingungen zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Keine Frau mit reproduktivem Potenzial b. Eine Frau mit reproduktivem Potenzial, die zustimmt mindestens eine angemessene Form der Empfängnisverhütung während der Studie und für zwölf Monate nach der letzten Dosis von Epcoritamab anzuwenden. <p>18. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zum Screening vorweisen und einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor der Behandlung mit Epcoritamab an Tag 1 jedes Zyklus.</p> <p>19. Frauen müssen sich verpflichten, während der Studie und bis zu zwölf Monate nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab keine Eizellen für die Zwecke der künstlichen Befruchtung zu spenden. Männer dürfen während der Studie und zwölf Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Epcoritamab keine Spermien spenden.</p> <p>20. Der Patient muss in der Lage sein, die in diesem Protokoll genannten Verbote und Einschränkungen zu befolgen.</p> <p>21. Lebenserwartung > 3 Monate unter Standardbehandlung</p> <p>22. Der Patient muss zustimmen für 60 Tage nach Erhalt der letzten Dosis von Epcoritamab kein Blut zu spenden.</p> <p><u>Dosisfindungsphase und Expansionsphase – Monotherapie</u> <u>Exklusionskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durch ein MRT/CT identifiziertes primäres Lymphom im ZNS oder bei ZNS-Beteiligung durch Lymphome am Gehirn. 2. Patienten, die aus persönlichen, sozialen oder ähnlichen Gründen nicht für eine HDT mit autoSZT in Frage kommen. 3. Frühere oder aktuell bekannte bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose: <ol style="list-style-type: none"> a. Zervixkarzinom der Stufe 1B oder weniger b. Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut c. Nicht invasiver oberflächlicher Blasenkrebs d. Prostatakrebs mit einem aktuellen prostatastimulierenden Antigenpegel < 0,1 ng/ml e. Jede heilbare Krebserkrankung mit einem vollständigen Ansprechen (CR) von > 2 Jahren 4. Vorgeschichte einer bestätigten PML 5. AST und/oder ALT > 3-fach der oberen Normgrenze (x ULN) 6. Gesamtes Bilirubin > 1,5 x ULN (es sei denn, es liegt ein Gilbert-Syndrom vor). 7. CrCl < 45 ml/min/1,73 m² 8. Bekannte klinische, signifikante Herzerkrankungen einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a. Auftreten einer instabilen Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten nach Unterzeichnung des ICF b. Akuter Myokardinfarkt, intrakranielle Blutungen oder Schlaganfall innerhalb von sechs Monaten nach Unterzeichnung des ICF c. Kongestive Herzinsuffizienz (Grad III oder IV nach NYHA-Klassifikation und/oder bekannte Abnahme der Ejektionsfraktion von < 45 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d. 12-Kanal-Screening-EKG mit einem nach Fridericia-Formel korrigierten QT-Basisintervall Formel (QTcF) > 470 msec</p> <p>9. Akute, bakterielle, virale oder Pilzinfektion bei Studienbeginn, bestätigt durch eine positive Blutkultur innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Epcoritamab-Behandlung oder nach klinischem Ermessen beim Fehlen einer positiven Blutkultur.</p> <p>10. Bestätigte oder aktuelle Autoimmunerkrankung oder andere Krankheiten, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern (außer niedrig dosiertem Kortikosteroid für rheumatoide Arthritis).</p> <p>11. Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika).</p> <p>12. Vorherige autoSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Behandlung</p> <p>13. Vorherige allogene Stammzelltransplantation</p> <p>14. Vorherige Transplantation von festen Organen</p> <p>15. Vorgegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt.</p> <p>16. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Behandlung</p> <p>17. Chronische, laufende Infektionskrankheiten, die eine Behandlung erfordern (ausgenommen prophylaktische Behandlung) zum Zeitpunkt der Einschreibung oder innerhalb der letzten zwei Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab.</p> <p>18. Aktive Hepatitis B oder Hepatitis C. Wenn es Labornachweise für eine chronische Infektion mit Hepatitis B gibt, sind eine engmaschige Überwachung und eine prophylaktische Therapie erforderlich.</p> <p>19. Bekannte seropositive HIV-Infektion</p> <p>20. Frühere Exposition gegenüber einem Lebendimpfstoff oder einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab oder die Erwartung, dass ein solcher abgeschwächter Lebendimpfstoff während der Studie benötigt wird. Notiz: Impfstoffe gegen die saisonale Grippe sind in der Regel Impfstoffe mit abgetöteten Viren und sind zulässig. Intranasale Grippeimpfstoffe sind jedoch abgeschwächte Lebendviren und nicht zugelassen.</p> <p>21. Kontraindikation für alle harnsäuresenkenden Mittel</p> <p>22. Jeder Zustand, bei dem nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten liegt, (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder die im Prüfplan vorgesehenen Beurteilungen verhindern, einschränken oder vereiteln könnte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23. Der Patient hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegen Epcoritamab oder seine Hilfsstoffe.</p> <p>24. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in der Vorgeschichte</p> <p>25. Der Patient hat vor der ersten Behandlung mit Epcoritamab eine nicht zugelassene Therapie erhalten, wie im Abschnitt Begleitende Arzneimittel und Therapien beschrieben.</p> <p>26. Der Patient hat innerhalb von vier Wochen (oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist) vor der geplanten ersten Dosis von Epcoritamab ein nicht antineoplastisches Prüfpräparat (einschließlich Prüfpfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives medizinisches Prüfgerät verwendet (oder nimmt derzeit an einer Prüfstudie teil).</p> <p>27. Positives Testergebnis für HTLV-1 (nur für Expansionsphase)</p> <p>28. Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, einschließlich mehr als das Äquivalent von 20 mg Prednison (nicht in Japan zugelassen) täglich, es sei denn, dies dient der Kontrolle der Grunderkrankung.</p> <p>29. Erhalten immunstimulierende Mittel.</p> <p><u>Expansionsphase – Kombinationstherapie</u> <u>Exklusionskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durch ein MRT/CT identifiziertes primäres Lymphom im ZNS oder bei ZNS-Beteiligung durch Lymphome am Gehirn 2. Frühere oder aktuell bekannte bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose: <ol style="list-style-type: none"> a. Zervixkarzinom der Stufe 1B oder weniger b. Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut c. Nicht invasiver oberflächlicher Blasenkrebs d. Prostatakrebs mit einem aktuellen Prostatastimulierenden Antigen Spiegel < 0,1 ng/ml e. Jede heilbare Krebserkrankung mit einem vollständigen Ansprechen (CR) von > 2 Jahren 3. Vorgeschichte einer bestätigten PML 4. AST und/oder ALT > 3-fach der oberen Normgrenze 5. Gesamtes Bilirubin > 1,5 x ULN (oder > 5 x ULN bei Gilbert-Syndrom oder bei einem Leberlymphom) 6. Geschätzte CrCl < 45 ml/min/1,73 m² 7. Bekannte klinische, signifikante Herzerkrankungen einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a. Auftreten einer instabilen Angina pectoris innerhalb von sechs Monaten nach Unterzeichnung des ICF

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Akuter Myokardinfarkt, intrakranielle Blutungen oder Schlaganfall innerhalb von sechs Monaten nach Unterzeichnung des ICF c. Kongestive Herzinsuffizienz (Grad III oder IV nach NYHA-Klassifikation und/oder bekannte Abnahme der Ejektionsfraktion von < 45 %) d. 12-Kanal-Screening-EKG mit einem nach Fridericia-Formel korrigierten QT-Basisintervall Formel (QTcF) > 470 msec <ol style="list-style-type: none"> 8. Akute, bakterielle, virale oder Pilzinfektion bei Studienbeginn, bestätigt durch eine positive Blutkultur innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Epcoritamab-Behandlung oder nach klinischem Ermessen beim Fehlen einer positiven Blutkultur. 9. Patienten mit einer bestätigten oder akuten Autoimmunerkrankung oder anderen Krankheiten, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern, außer Prednison bis zu 20 mg täglich (oder ein gleichwertiges Corticosteroid). 10. Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika). 11. Für Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL: Vorherige autoSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Behandlung 12. Vorherige allogene Stammzelltransplantation 13. Vorherige Transplantation von festen Organen 14. Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt. 15. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Behandlung 16. Chronische, laufende Infektionskrankheiten, die eine Behandlung erfordern (ausgenommen prophylaktische Behandlung) zum Zeitpunkt der Einschreibung oder innerhalb der letzten zwei Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab. 17. Aktive Hepatitis B oder Hepatitis C. Wenn es Labornachweise für eine chronische Infektion mit Hepatitis B gibt, sind eine engmaschige Überwachung und eine prophylaktische Therapie erforderlich. 18. Bekannte seropositive HIV-Infektion 19. Jeder Zustand, bei dem nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten liegt, (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder die im Prüfplan vorgesehenen Beurteilungen verhindern, einschränken oder vereiteln könnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20. Der Patient hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegen Epcoritamab oder seine Hilfsstoffe.</p> <p>21. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in der Vorgeschichte</p> <p>22. Der Patient hat vor der ersten Behandlung mit Epcoritamab eine nicht zugelassene Therapie erhalten, wie im Abschnitt Begleitende Arzneimittel und Therapien beschrieben.</p> <p>23. Der Patient hat innerhalb von vier Wochen (oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist) vor der ersten geplanten Dosis von Epcoritamab ein nicht antineoplastisches Prüfpräparat (einschließlich Prüfpfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives medizinisches Prüfgerät verwendet (oder nimmt derzeit an einer Prüfstudie teil).</p> <p>24. Positives Testergebnis für HTLV-1 (nur für Expansionsphase)</p> <p>25. Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, einschließlich mehr als das Äquivalent von 20 mg Prednison (nicht in Japan zugelassen) täglich, es sei denn, dies dient der Kontrolle der Grunderkrankung.</p> <p>26. Erhalten immunstimulierende Mittel</p> <p>27. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von vier Wochen vor der Aufnahme in die Studie</p> <p>28. Vorherige Behandlung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor dem Beginn der Behandlung mit Epcoritamab. Beispiele für Lebendimpfstoffe sind: Masern, Mumps, Röteln Varizellen/Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin und Typhusimpfstoff. Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind in der Regel Impfstoffe mit abgetöteten Viren und zugelassen; intranasale Grippeimpfstoffe sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und nicht zugelassen. Experimentelle und/oder nicht zugelassene SARS-CoV-2-Impfungen sind nicht zulässig.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Dosisfindungsphase: Sechs Standorte in Japan Expansionsphase – Monotherapie DLBCL: 15 Standorte in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Expansionsphase: Alle Patienten erhielten Epcoritamab subkutan in Behandlungszyklen von vier Wochen (d. h. 28 Tagen). Die bevorzugte Injektionsstelle war der untere Bauch oder der Oberschenkel. Ein Wechsel der Seiten (rechts nach links und vice versa) wird empfohlen, insbesondere bei wöchentlicher Injektion.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Während der Expansionsphase wurde das für die Phase-II empfohlene Dosis-Schema von Epcoritamab, das eine Anfangsdosis von 0,16 mg (Zyklus 1, Tag 1), eine Zwischendosis von 0,8 mg (Zyklus 1, Tag 8) und eine volle Dosis von 48 mg (Zyklus 1, Tag 15, Zyklus 1, Tag 22 und danach) vorsieht, nach dem folgenden Schema verabreicht:</p> <p>Zyklus 1 bis 3: Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)</p> <p>Zyklus 4 bis 9: Tag 1 und 15 (alle zwei Wochen)</p> <p>Zyklus 10 und darüber hinaus bis zu inakzeptabler Toxizität, PD oder Widerrufung der Einwilligung: Tag 1 (alle vier Wochen)</p> <p>Eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und Antipyretika ist 30 – 120 Minuten vor den ersten vier Verabreichungen von Epcoritamab obligatorisch. Bei späteren Verabreichungen von Epcoritamab ist die Prämedikation fakultativ.</p> <p>Eine Hospitalisierung war nur während der Expansionsphase für mindestens 24 Stunden nach der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zyklus 1 vorgesehen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Dosisfindungsphase</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dosislimitierende Toxizität</u> • <u>UE</u> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zytokin-Messungen</u> • <u>Laborparameter (Biochemie, Hämatologie)</u> • PK-Parameter (Clearance, Verteilungsvolumen, AUC, C_{max}, t_{max}, Vordosierungswerte und Halbwertszeit) • Inzidenz von ADA auf Epcoritamab • ORR, CR, DOR und PFS durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom Prüfarzt bewertet • ORR, CR, DOR und PFS durch LYRIC bestimmt und vom Prüfarzt bewertet • TTNT • OS <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD3, CD20 und andere molekulare Marker in Tumorbiopsien vor der Behandlung • <u>Bewertung der Gesamtwirkung (Wirksamkeit und Sicherheit) von Anti-Zytokin-Therapien auf CRS</u> <p><u>Expansionsphase</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • DOR, CRR, DoCR, PFS, TTCR und TTR durch Lugano-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet. • ORR, CRR, PFS, DOR, DoCR, TTCR und TTR durch LYRIC-Kriterien bestimmt und vom IRC bewertet. • OS • TTNT • Rate der MRD-Negativität • Sicherheit (d. h., Nebenwirkungen, Laborparameter und Zytokin-Messungen) • PK-Parameter (Clearance, Verteilungsvolumen, C_{max}, t_{max}, tiefste Konzentrationen und Halbwertszeit) und Inzidenz von ADA auf Epcoritamab <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expression von CD3, CD20 und anderen molekularen und genetischen Markern in Tumorbiopsien
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung des Stichprobenumfangs für die Expansionsphase – Monotherapie basiert auf dem Nachweis konsistenter Ergebnisse bei japanischen Patienten, wie sie in früheren Studien bei nicht japanischen Patienten gezeigt worden waren.</p> <p>Die ORR für nicht japanische Patienten mit DLBCL wurde auf der Grundlage der GCT3013-01-Studie auf 45 % geschätzt. Eine Ansprechrate von mehr als 35 % bei japanischen Patienten mit DLBCL wurde als Indikator für die klinische Relevanz und die Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen angesehen. Für die Patienten der DLBCL-Kohorte wurde eine Stichprobengröße von 35 Patienten gewählt. Daher müssten mindestens 13/35 (37 %) Patienten auf die Behandlung ansprechen, um die gewünschte ORR von mehr als 35 % zu erreichen. Unter der Annahme, dass die tatsächliche ORR 45 % beträgt, beträgt die Wahrscheinlichkeit, mindestens 13 Ansprecher zu beobachten, 87 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine nicht kontrollierte Studie ohne Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht zutreffend b) Nicht zutreffend c) Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Populationen</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAF)</u> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><u>Response Evaluable Set (RES)</u> Alle Patienten im FAS mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn und mindestens einer Bewertung der Erkrankung nach Studienbeginn oder verstorben innerhalb von 60 Tagen nach der ersten Dosis ohne Bewertung der Erkrankung.</p> <p><u>Modifiziertes RES (mRES)</u> Alle Patienten des RES, die mindestens eine volle Dosis von Epcoritamab erhalten haben.</p> <p><u>Per-Protokoll Analysis Set (PP)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Patienten im FAS mit messbarer Erkrankung zu Baseline und keine relevanten Protokollverletzungen</p> <p><u>Pharmakokinetik Analysis Set</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit mindestens einer PK-Probe und ausreichenden Daten zur Berechnung von mindestens einem PK-Parameter für Epcoritamab</p> <p><u>Immunogenitäts Analysis Set (IAS)</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit einer auswertbaren Anti-Drogen-Antikörper-Probe (ADA) zu Beginn der Behandlung und mindestens einer auswertbaren ADA-Probe während der Behandlung</p> <p><u>MRD-Analysis Set</u></p> <p>Alle Patienten im FAS mit mindestens einer MRD-Probe während der Behandlung mit Epcoritamab</p> <p><u>Definition der Endpunkte</u></p> <p>ORR: Anteil der Patienten, die das beste Gesamtansprechen (BOR) vom kompletten Ansprechen (CR) oder vom partiellen Ansprechen (PR) erreicht haben.</p> <p>TTR: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten Tumoransprechen (PR oder besser)</p> <p>DOR: Zeit seit dem ersten dokumentierten Tumoransprechen bis PD (Datum der ersten dokumentierten Progression) oder Tod</p> <p>CR: Anteil der Patienten mit BOR des CR</p> <p>DoCR: Zeit von dem ersten dokumentierten CR bis PD oder Tod</p> <p>TTCR: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum ersten dokumentierten Tumoransprechen des CR</p> <p>PFS: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD oder Tod</p> <p>OS: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Tod. Ist bei einem Patienten nicht bekannt, ob er verstorben ist, dann wird das OS bis zum letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient noch am Leben war.</p> <p>TTNT: Zeit von Tag 1 des ersten Zyklus bis zur ersten registrierten Verabreichung einer nachfolgenden Antilymphomtherapie mit kurativer Absicht oder Tod</p> <p>MRD-Negativität: Es gibt keine bösartigen Klonsequenzen, die bei einem bestimmten Schwellenwert in PBMC nachgewiesen werden. Für die Bewertung der MRD-Negativitätsrate gelten Patienten als MRD-negativ, wenn es mindestens eine MRD-negative Vollblutprobe bei der Behandlung gibt; alle übrigen Patienten gelten als MRD-positiv. Die Dauer der MRD-Negativität ist definiert als die Anzahl der Tage zwischen der ersten Dokumentation von MRD-negativ und dem Datum der Änderung des MRD-Status (nicht MRD-negativ). Der primäre MRD-Schwellenwert wird mit 10^{-5} gewählt.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die ORR wurde sowohl in der Dosisfindungsphase als auch in der Expansionsphase der Studie vom IRC als auch vom Prüfarzt bewertet. Die primäre Analyse wurde etwa sechs Monate nach der ersten Dosis von Epcoritamab des letzten Patienten in der Expansionsphase durchgeführt. Die primäre Analyse der ORR erfolgte durch die Bewertung des IRC gemäß den Lugano-Kriterien im FAS für den Monotherapie-Expansionsteil und durch die Bewertung des Prüfarztes gemäß den Lugano-Kriterien im FAS für den Dosisfindungsteil. ORR und bestes Ansprechen aus stabiler Erkrankung oder besser und das entsprechende 95 %-KI wurden berechnet.</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u></p> <p>IRC-Bewertung der ORR erfolgt anhand der LYRIC-Kriterien und wird zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI angegeben.</p> <p>TTR und DOR werden für Patienten ermittelt, die eine BOR des PR oder CR erreicht haben. Die Bewertung erfolgt nach Lugano- und LYRIC-Kriterien. Die TTR wird mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die DOR, die mit der KM-Produkt-Limit-Methode geschätzt wird, wird grafisch dargestellt. Median, erstes und drittes Quartil, sowie zweiseitige 95 %-KI werden auf der Grundlage einer log-log-Transformation berechnet.</p> <p>Die Analysen der CRR werden in ähnlicher Weise wie die ORR durchgeführt, und die DoCR-Analysen werden in ähnlicher Weise wie die DOR durchgeführt. Die TTCR wird für Patienten abgeleitet, die das beste CR erreichten, und mit Hilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p> <p>Das PFS wird für alle Patienten ermittelt und mit ähnlichen Methoden wie die DOR analysiert. Die Hauptanalyse basiert auf der IRC-Bewertung per Lugano- und LYRIC-Kriterien. Die Dauer der Krankheitsnachbeobachtung wird nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine klinische Progression ohne dokumentierte radiologische Progression gemäß den Lugano- oder LYRIC-Kriterien wird für die Bestimmung des PFS nicht als Progression gewertet.</p> <p>Das OS wird für alle Patienten ermittelt und ähnlich wie die DOR analysiert. Der Überlebensstatus wird mindestens alle 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Epcoritamab abgefragt. Die Dauer der Nachbeobachtung (Zeit zwischen Tag 1 des ersten Zyklus und dem Tod aus beliebiger Ursache) wird auf der Grundlage der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit einer ähnlichen Methode wie die DOR analysiert.</p> <p>TTNT wird für alle Patienten abgeleitet und mit ähnlichen Methoden wie die DOR analysiert. Patienten, die aufgrund einer Krankheitsprogression sterben, werden als Ereignis gewertet.</p> <p>Eine explorative Analyse der MRD-Negativität wird auch in Plasma (ctDNA)-Proben durchgeführt. Der MRD-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwellenwert wird durch die Nachweisgrenze (LOD) der ctDNA in der Probe bestimmt und kann entweder als MRD-negativ, MRD-positiv oder nicht bestimmt für Proben angegeben werden, die die präanalytische Qualitätskontrolle durch den Anbieter nicht bestanden haben.</p> <p>MRD-Raten-Analysen werden auf ähnliche Weise wie bei der ORR durchgeführt, und MRD-Dauer-Analysen werden auf ähnliche Weise wie bei der DOR durchgeführt.</p> <p><u>Safety Endpunkt:</u> Zusammenfassung von UE, arzneimittelbedingten UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, arzneimittelbedingten SUE, UESI und Tod.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die Expansionsphase berechnet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u> Sensitivitätsanalysen der ORR wurden in ähnlicher Weise wie die primäre Analyse für die IRC-bewertete ORR nach Lugano-Kriterien, die IRC-bewertete CT-basierte ORR nach Lugano-Kriterien und die vom Prüfarzt bewertete ORR nach Lugano-Kriterien durchgeführt.</p> <p><u>Ergänzende Analysen</u> Ergänzende ORR-Analysen wurden durchgeführt, um die Auswirkungen demografischer und grundlegender Krankheitsmerkmale auf den Behandlungseffekt im FAS in Untergruppenanalysen zu untersuchen. Darüber hinaus wurde die Konkordanz zwischen den vom IRC und vom Prüfarzt bewerteten BOR auf der Grundlage der Lugano-Kriterien im FAS mit Hilfe der Kappa-Statistik zusammengefasst.</p>
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, fand keine Randomisierung statt.</p> <p><u>Expansionsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) Nicht zutreffend b) 36 Patienten c) 36 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 06. Januar 2021 <u>Letzte Beobachtung des letzten Patienten für diesen Analysebericht:</u> Pharmakokinetik: 30. November 2021 Andere Daten: 31. Januar 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist fortlaufend.

a: nach CONSORT 2010.

ADA: Anti-Drug-Antibody; ALT: Alanin-Transaminase; AST: Aspartat-Transaminase; AUC: Area Under the Curve; auto: Autolog; B-NHL: B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; Cmax: Maximale Konzentration; CR: Komplettes Ansprechen; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRR: Komplette Ansprechrate; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CT: Computertomografie; ctDNA: Zirkulierende Tumor-DNA; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; FAS: Full Analysis Set; FDG: Fluorodeoxyglukose; FL: Follikuläres Lymphom; HDT: Hochdosistherapie; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus; IAS: Immunogenitäts Analysis Set; ICF: Einwilligungserklärung; IRC: Unabhängiges Review Komitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LOD: Nachweisgrenze; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; mAb: Monoklonaler Antikörper; MRD: Minimale Resterkrankung; mRES: Modifiziertes Response Evaluable Set; MRT: Magnetresonanztomografie; MZL: Marginalzonenlymphom; NOS: Nicht weiter spezifiziert; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PBMC: Periphere mononukleäre Blutzelle; PD: Progressive Erkrankung; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PP: Per Protokoll; PR: Partielles Ansprechen; QTcF: Korrigiertes QT-Intervall nach Fridericia; r/r: Rezidivierend oder refraktär; RES: Response Evaluable Set; SAF: Safety Analysis Set; SAP: Statistischer Analyseplan; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; $t_{1/2}$: Eliminationshalbwertszeit; t_{max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem

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

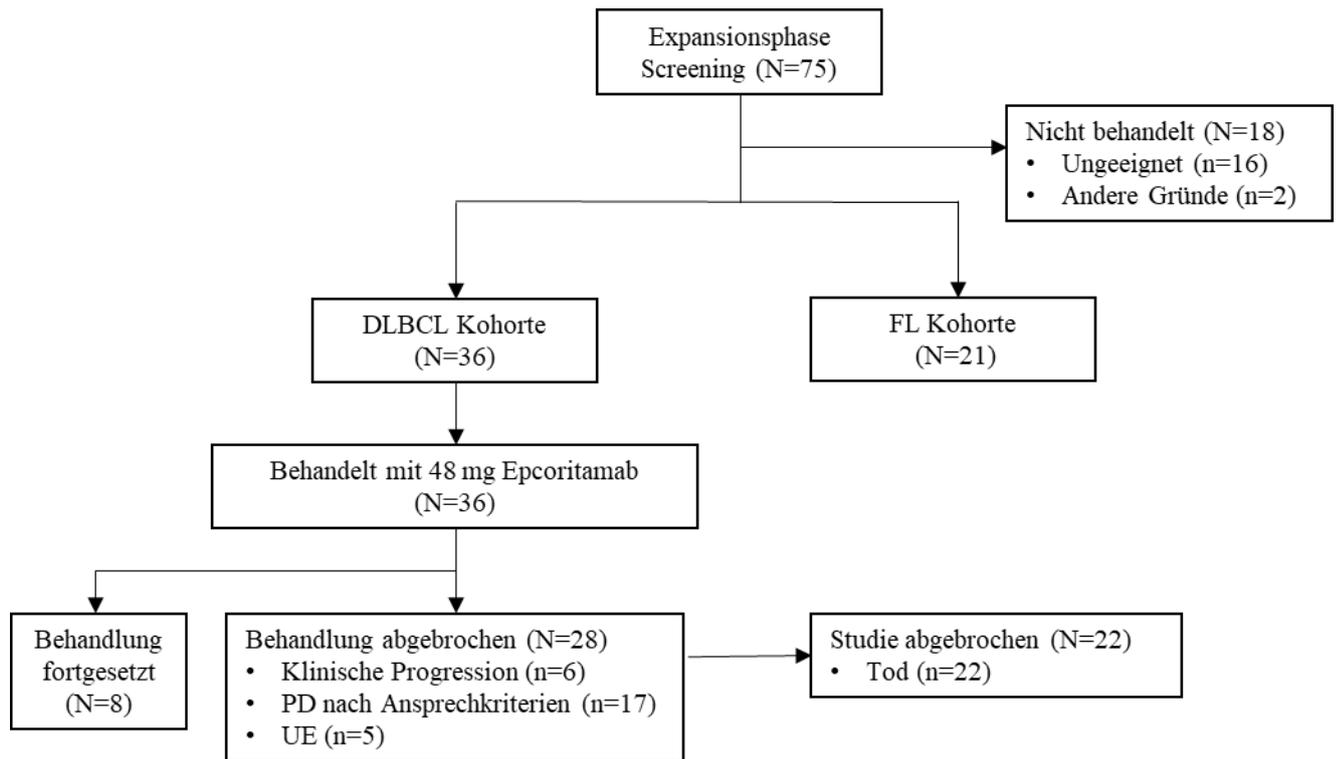


Abbildung 20: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie GCT3013-04

Datenschnitt: 21. April 2023

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, FL: Follikuläres Lymphom, PD: Progressive Erkrankung; UE: Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen 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 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien GCT3013-01 sowie GCT3013-04

Bei den Studien GCT3013-01 sowie GCT3013-04 handelt es sich um einarmige Studien. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Folgenden verzichtet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Anhang 4-G liegt als separates Dokument vor.