

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

**Wirkstoff: Epcoritamab**

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2024

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	8
2.3 Endpunkte .....	15
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität .....	18
2.3.4 Sicherheit .....	18
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	20
2.4 Statistische Methoden.....	21
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	22
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	23
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	23
3.2 Mortalität .....	27
3.3 Morbidität .....	28
3.4 Lebensqualität.....	28
3.5 Sicherheit .....	28
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	33
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Epcoritamab.....	33
4.2 Design und Methodik der Studie.....	34
4.3 Mortalität .....	35
4.4 Morbidität .....	35
4.5 Lebensqualität.....	35
4.6 Sicherheit .....	35
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	38
Referenzen .....	39
Anhang .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis .....	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie GCT3013-01 01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte....	9
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte .....	13
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte.....	13
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung; S tudie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte.....	15
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte.....	20
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023 (ergänzend dargestellt), FAS .....	23
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, FAS.....	24
Tabelle 9:	Folgetherapien; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023 (ergänzend dargestellt), FAS .....	27
Tabelle 10:	Gesamtüberleben; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023 (ergänzend dargestellt), FAS .....	27
Tabelle 11:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie GCT3013-01, SAS.....	28
Tabelle 12:	UE mit Inzidenz $\geq 10$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie GCT3013-01, SAS.....	29
Tabelle 13:	Schwere UE (Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie GCT3013-01, SAS.....	30
Tabelle 14:	SUE, die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie GCT3013-01, SAS.....	31
Tabelle 15:	UE von besonderem Interesse; Studie GCT3013-01, SAS .....	32
Tabelle 16:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GCT3013-01 .....	38
Tabelle 17:	Gesamtansprechrage gemäß Bewertung durch IRC nach Lugano-Kriterien (ergänzend dargestellt); Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023, FAS.....	41

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Epcoritamab gemäß Fachinformation.....	7
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, Datenschnitt vom 30.06.2022 .....	41
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, Datenschnitt vom 21.04.2023 (ergänzend dargestellt).....	42

## Abkürzungsverzeichnis

aNHL	aggressives Non-Hodgkin-Lymphom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLS	Klinisches Tumorlyse-Syndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
ORR	Gesamtansprechrage (Objective Response Rate)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidivierend oder refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Epcoritamab in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Oktober 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Epcoritamab (Tepkinly®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [2,3]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Anfangsdosis von Epcoritamab 0,16 mg und wird gemäß Dosissteigerungsschema nach einer Zwischendosis von 0,8 mg auf die volle Dosis von 48 mg erhöht (Abbildung 1). Die Behandlung erfolgt in 28-tägigen Zyklen. Zur Prophylaxe des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) erfolgt eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, einem Antihistaminikum und einem Glukokortikoid.

Epcoritamab sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg) <sup>a</sup>
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	48 mg (erste volle Dosis)
		22	48 mg
Wöchentlich	Zyklus 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4–9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg

<sup>a</sup> 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.

Abbildung 1: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Epcoritamab gemäß Fachinformation [2,3]

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
GCT3013-01 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	--
GCT3013-04 <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Population: Ausschließlich japanische Patientinnen und Patienten.</li> <li>Studiendesign: einarmige Studie mit vergleichsweise kleiner Stichprobe (N = 36) und kürzerer Beobachtungszeit im Vergleich zur pivotalen Studie.</li> </ul>
GCT3013-05 <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laufende RCT.</li> <li>Es liegen keine Ergebnisse vor.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [7]. Laufende Studie.

<sup>2)</sup> Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA ergänzend zur Zulassungsstudie berücksichtigt. Laufende Studie.

<sup>3)</sup> Laufende randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Epcoritamab im Vergleich zu Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (BR oder R-GemOx) bei r/r DLBCL, welche vom pU mit Beratung des CHMP als konfirmatorische Studie für die reguläre Zulassung von Epcoritamab konzipiert wurde. Studienbeginn war Januar 2021 [13]. Der pU hat das Studienprotokoll und den SAP zu der Studie vorgelegt [14,15]. Ein Studienbericht liegt noch nicht vor, da laut pU noch keine Datenanalysen vorgenommen wurden. Die finale Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird für das 4. Quartal 2024 erwartet, für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ ist ein 5-Jahres-Follow-up geplant. Das geplante Studienende ist April 2028 [13].

Abkürzungen: BR: Bendamustin + Rituximab; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; R-GemOx: Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin; r/r: rezidivierend oder refraktär; SAP: Statistischer Analyseplan.

#### Zur Nutzenbewertung für Epcoritamab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Epcoritamab [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienberichte inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie GCT3013-01 [8,9,10,11,12]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie GCT3013-01.

Die Studie enthält eine Dosisfindungsphase (abgeschlossen) und eine einarmige Expansionsphase, die für sich genommen eigenständige Studien darstellen, da Patientinnen und Patienten jeweils nur an einer Studienphase teilnehmen konnten. Auf Veranlassung der Zulassungsbehörden wurde

eine weitere Phase hinzugefügt, um mögliche alternative Dosisschemata zu erproben („Dosis-Optimierungsphase“), auch diese beinhaltet ein separates Kollektiv an Patientinnen und Patienten.

Neben Personen mit der Erkrankung DLBCL umfasst die Studie auch Teilnehmende mit verschiedenen anderen Erkrankungen.

Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der vom pU als „Expansionsphase“ benannte Studienabschnitt. Dieser Studienabschnitt und die darin verabreichte Intervention werden in den Tabellen 2–4 beschrieben. Als Studienpopulation werden ausschließlich Teilnehmende mit r/r DLBCL betrachtet.

### Studie GCT3013-01

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie GCT3013-01 01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multizentrische, internationale, offene, einarmige Phase-I/II-Studie bei erwachsenen Personen mit einem B-Zell-Lymphom mit limitierten therapeutischen Optionen.</li> <li>• Die Studie enthält 3 separate Phasen, in die jeweils neue Teilnehmende eingeschlossen werden. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind allein die Auswertungen für die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit einem r/r DLBCL in der Expansionsphase.</li> </ul> <p><u>Expansionsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bei folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aggressives r/r Non-Hodgkin Lymphom (aNHL-Kohorte, beinhaltet DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL Grad 3B)</li> <li>○ Indolentes r/r Non-Hodgkin Lymphom (iNHL-Kohorte, beinhaltet FL Grad 1–3A, MZL und SLL)</li> <li>○ r/r Mantelzelllymphom (MCL-Kohorte)</li> </ul> </li> <li>• Die Rekrutierung für diese Phase ist abgeschlossen, die Follow-up-Erhebungen dauern an.</li> </ul> <p><b>Ablauf der Expansionsphase</b></p> <p><u>Screeningphase</u> ≤ 21 Tage vor erster Studiendosis.</p> <p><u>Studienbehandlung</u> Subkutane Verabreichung von Epcoritamab in 28-tägigen Zyklen.</p> <p><u>Behandlungsende</u> Bei Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Inakzeptables UE; mangelnde Compliance der teilnehmenden Person; Entscheidung des Sponsors; Schwangerschaft; Rücknahme der Einwilligungserklärung für die Behandlung; bestätigtes klinisches Fortschreiten der Krankheit; Fortschreiten der Krankheit gemäß LYRIC [4].</p> <p><u>Follow-up</u> In regelmäßigen Visiten erfolgt die Erfassung der Daten für die Studienendpunkte. Nach Behandlungsabbruch erfolgt eine Nachbeobachtung für die Endpunkte gemäß Visitenplan (siehe Tabelle 6).</p> <p><u>Studienende</u> Maximal 5 Jahre nach der ersten Dosis der letzten eingeschlossenen Person. Genauere Angaben sind dem Studienprotokoll nicht zu entnehmen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population <sup>1)</sup>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> (21) Jahre.</li> <li>• Dokumentierte CD20+, reife B-Zell-Neoplasie gemäß WHO-Klassifikation nach Swerdlow et al. (2016) [17] oder gemäß WHO-Klassifikation 2008: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DLBCL (de novo oder transformiert aus allen indolenten Subtypen einschließlich Richter-Transformation), einschließlich Patientinnen und Patienten mit Double-Hit- oder Triple-Hit-DLBCL (in der WHO-Klassifikation von 2016 klassifiziert als HGBCL, mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen). Andere Double-/Triple-Hit-Lymphome sind nicht zugelassen.</li> </ul> </li> <li>• r/r Erkrankung und vorherige Behandlung mit mind. 2 Linien systemischer antineoplastischer Therapie, einschließlich mind. einer monoklonalen anti-CD20-Antikörperhaltigen Therapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rezidierte Erkrankung ist definiert als ein Wiederauftreten der Erkrankung nach <math>\geq 6</math> Monaten nach Abschluss der Therapie.</li> <li>○ Refraktäre Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die entweder während der Therapie oder innerhalb von 6 Monaten (<math>&lt; 6</math> Monate) nach Beendigung der Therapie fortgeschritten ist.</li> </ul> </li> <li>• Entweder vorherige fehlgeschlagene autologe HSZT oder die Person ist nicht geeignet für eine autologe HSZT aufgrund von Alter, ECOG-PS, Komorbiditäten und/oder unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung.</li> <li>• Messbare Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FDG-avide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT oder MRT mit Beteiligung von 2 oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse <math>&gt; 1,5</math> cm und einer kurzen Achse <math>&gt; 1,0</math> cm (oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse <math>&gt; 2,0</math> cm und einer kurzen Achse <math>\geq 1,0</math> cm) und FDG-PET, die eine positive Läsion(en) zeigt, die mit den in CT oder MRT definierten anatomischen Tumorherden kompatibel sind.</li> <li>○ FDG-nonavide Lymphome: Messbare Erkrankung mit CT oder MRT mit Beteiligung von 2 oder mehr klar abgegrenzten Läsionen/Knoten mit einer langen Achse <math>&gt; 1,5</math> cm und kurzer Achse <math>&gt; 1,0</math> cm oder einer klar abgegrenzten Läsion/Knoten mit einer langen Achse <math>&gt; 2,0</math> cm und einer kurzen Achse <math>\geq 1,0</math> cm.</li> </ul> </li> <li>• ECOG-PS 0, 1 oder 2.</li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion definiert über Cut-off-Werte für Lymphozytenzahl, Thrombozytenzahl und Neutrophilenzahl.</li> <li>• Erfüllen folgender Kriterien in Bezug auf die Zeit seit dem letzten antineoplastischen Wirkstoff: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mind. 4 Wochen seit der letzten Dosis einer systemischen Chemotherapie, die nicht zu Untersuchungszwecken verabreicht wurde.</li> <li>○ Mind. 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten seit der letzten Dosis anderer nicht zu Prüfzwecken eingesetzter antineoplastischer Wirkstoffe, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist (ausgenommen anti-CD20-mAb oder BTK-Inhibitor).</li> <li>○ Mind. 5 Halbwertszeiten seit der letzten Dosis von Prüfpräparaten, mit Ausnahme einer früheren CAR-T-Zell-Therapie, bei der 30 Tage vor der ersten Dosis von Epcoritamab vergangen sein müssen.</li> </ul> </li> <li>• Lebenserwartung <math>&gt; 3</math> Monate unter Standardbehandlung.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte frühere oder aktuelle bösartige Erkrankungen mit Ausnahme der Einschlussdiagnose und:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zervixkarzinom im Stadium 1B oder weniger.</li> <li>○ Nicht invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut.</li> <li>○ Nicht invasiver, oberflächlicher Blasenkrebs.</li> <li>○ Prostatakrebs mit einem aktuellen PSA-Wert &lt; 0,1 ng/ml.</li> <li>○ Jeder heilbare Krebs mit einem vollständigen Ansprechen von &gt; 2 Jahren.</li> </ul> </li> <li>• Inadäquate Leber- und Nierenfunktion.</li> <li>• Bekannte klinisch signifikante Herzerkrankung.</li> <li>• 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 2 Wochen vor der ersten Dosis von Epcoritamab, einschließlich einer COVID-19-Infektion.</li> <li>• Aktive Hepatitis-B- (DNA-PCR-positiv) oder Hepatitis-C- (RNA-PCR-positiv) Infektion.</li> <li>• Bestätigte oder aktuelle Autoimmunerkrankung oder andere Erkrankungen, die zu einer dauerhaften Immunsuppression führen oder eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erfordern. Niedrig dosiertes (<math>\leq 10</math> mg/Tag) Prednisolon (oder Äquivalent) für rheumatoide Arthritis oder ähnliche Erkrankungen ist zulässig.</li> <li>• Anfallsleiden, die eine Therapie erfordern (wie Steroide oder Antiepileptika).</li> <li>• Vorangegangene Therapie mit einem bispezifischen Antikörper, der auf CD3 und CD20 abzielt.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit CAR-T-Zellen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab.</li> <li>• Patientinnen und Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT-Rescue, in Frage kommen.</li> <li>• Autologe HSZT innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Epcoritamab-Dosis oder eine vorherige allogene HSZT oder Transplantation eines Organs.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen u. Patienten<sup>1)</sup></b>	<p>Gescreent gesamt: N = 219          Eingeschlossen: N = 139 (von denen 139 Personen mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte<sup>1)</sup></b>	<p><b>Studienzentren</b>          Die Studie wurde in 13 Ländern in 54 Studienzentren durchgeführt: Australien (9), Nordamerika (USA 9, Kanada 1), Europa (Frankreich 4, Niederlande 4, Großbritannien 3, Dänemark 3, Spanien 4, Polen 2, Deutschland 3, Italien 1), Asien (Korea 9, Singapur 2).</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 19.06.2020</li> <li>• Letzte Person, erste Visite: k. A.</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: Studie ist noch nicht beendet.</li> </ul> <p><b>Geplante primäre Analyse</b>          9 Monate nach erster Dosis der letzten eingeschlossenen Person.</p> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 31.01.2022 (zulassungsrelevanter Datenschnitt)</li> <li>• 30.06.2022 (zulassungsrelevanter Datenschnitt)</li> <li>• 18.11.2022 (Anlass unklar)<sup>2)</sup></li> <li>• 21.04.2023 (Anlass unklar)<sup>2)</sup></li> </ul> <p><b>Geplantes Studienende</b>          Maximal 5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis der letzten eingeschlossenen Person.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll<sup>1)</sup></b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> ORR bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien [5]</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien sowie LYRIC</li> <li>• CR-Rate bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien sowie LYRIC</li> <li>• Dauer des vollständigen Ansprechens bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien sowie LYRIC</li> <li>• PFS bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien sowie LYRIC</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien sowie LYRIC</li> <li>• ORR bewertet durch IRC gemäß LYRIC</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Zeit bis zur nächsten Therapie</li> <li>• MRD-Negativität</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Pharmakokinetik und Immunogenizität</li> <li>• Veränderungen in Lymphom-Symptomatik (PRO: FACT-Lym)</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik/-dynamik und Biomarker</li> <li>• Veränderungen in Wohlbefinden (PRO: FACT-Lym) und allgemeinem Gesundheitsstatus (PRO: EQ-5D-3L)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Angaben beziehen sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte der Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL in der Expansionsphase der Studie.

<sup>2)</sup> Im Dossier wird der Anlass der Datenschnitte nicht benannt. Im EPAR wird aus dem Datenschnitt von November 2022 ein einzelner Endpunkt zur Bewertung herangezogen (Dauer des Ansprechens), welcher vom pU zur Verfügung gestellt wurde; auch hier war der Anlass unklar.

Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; BCL: B-Zell-Lymphom; CR: Vollständiges Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5-Dimension 3-Level; EPAR: European Public Assessment Report; FDG: Fluorodeoxyglucose; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; k. A.: keine Angabe; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; mAB: monoklonaler Antikörper; MRD: Minimale Resterkrankung; MRT: Magnetresonanztomographie; MYC: Myelocytomatose Oncogene; MZL: Marginalzonen-Lymphom; ORR: Gesamtansprechrate; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PRO: Patient-Reported Outcome; PSA: Prostataspezifisches Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r/r: rezidivierend oder refraktär; SLL: Kleines lymphozytisches Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## Protokolländerungen

Für die Studie GCT3013-01 wurden 10 Änderungen des Originalprotokolls vom 15.11.2017 vorgenommen. Das Originalprotokoll ist Version 2.0, da Version 1.0 vom 09.11.2017 nicht registriert wurde. Amendment 8, Version 10.0 vom 22.03.2022, wurde laut Studienprotokoll-Version 11.0 nie implementiert; dennoch sind die Änderungen in den Studienprotokollen ab Version 11.0 enthalten, weshalb davon ausgegangen wird, dass diese Änderungen ab Version 11.0 vom 07.07.2022 implementiert wurden.

Seit Einschluss der ersten teilnehmenden Person in die DLBCL-Kohorte der Expansionsphase der Studie GCT3013-01 (19.06.2020) sind die in Tabelle 3 dargestellten relevanten Änderungen vorgenommen worden. Die Anzahl der bis zur jeweiligen Änderung eingeschlossenen Personen ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich.

**Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte**

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 8, Version 10.0 vom 22.03.2022 (nicht implementiert) <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifizierung der Einschlusskriterien: Klarstellung, dass die Tageshöchstdosis von Prednisolon 10 mg und die Gesamtdosis von 140 mg in den letzten 14 Tagen vor der ersten Dosis von Epcoritamab überschritten werden darf, wenn sie der Krankheitskontrolle dient.</li> <li>• Modifizierung der Ausschlusskriterien: Bekannte klinisch signifikante Herzerkrankung erweitert durch kardiologisches Konsil.</li> </ul>
Amendment 9, Version 11.0 vom 07.07.2022 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visiten-Fenster an Tag 8, Zyklus 1 von <math>\pm 2</math> auf <math>\pm 1</math> reduziert.</li> <li>• Instruktionen für das Re-Priming nach Dosisunterbrechung ohne vorherige volle Dosis hinzugefügt.</li> <li>• Modifizierung der Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wiederholung eines PET-CT bei Brückentherapie in der Screening-Periode.</li> <li>○ Neues Kriterium: Lebenserwartung &gt; 3 Monate.</li> <li>○ Neues Kriterium: Studienteilnehmende müssen Zugang zu intensivmedizinischer Versorgung haben.</li> </ul> </li> <li>• Instruktionen zum Management von CRS-Ereignissen geändert.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Laut Studienprotokoll-Version 11.0 wurde Amendment 8 nie implementiert. Allerdings sind die Änderungen dieses Amendments in den Studienprotokollen ab Version 11.0 (Amendment 9) enthalten, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Änderungen ab Version 11.0 vom 07.07.2022 implementiert wurden.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie.

## Charakterisierung der Intervention

**Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte**

Intervention
<p><b>Prämedikation/Prophylaxe</b>  <u>Zyklus 1 (alle Patientinnen und Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoid (Prednisolon, 100 mg i.v. oder Äquivalent) 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung.</li> <li>• Antihistaminikum (Diphenhydramin, 50 mg i.v. oder oral oder Äquivalent) und Antipyretikum (Paracetamol, 650 bis 1.000 mg oral oder Äquivalent) 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab.</li> </ul> <p><u>Ab Zyklus 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Personen, bei denen unter der letzten Dosis in Zyklus 1 kein CRS des Grads <math>\geq 2</math> aufgetreten ist: Prämedikation und CRS-Prophylaxe optional.</li> <li>• Bei Personen, bei denen unter der letzten Dosis ein CRS des Grads <math>\geq 2</math> aufgetreten ist<sup>1)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prednisolon 30–120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach Anwendung, so lange bis nach Anwendung einer vollen Dosis von Epcoritamab kein CRS (irgendeines Grades) mehr auftritt.</li> <li>○ Antihistaminikum und Antipyretikum optional.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Hospitalisierung</b>  Für mindestens 24 Stunden nach der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zyklus 1 (Tag 15).</p>
<p><b>Epcoritamab Dosierungsschema<sup>2)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subkutane Injektion von Epcoritamab in Behandlungszyklen von vier Wochen (28 Tagen).</li> <li>• Aufdosierung, Zyklus 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag 1 Anfangsdosis von 0,16 mg</li> <li>○ Tag 8 Zwischendosis von 0,8 mg</li> <li>○ Tag 15 und Tag 22 volle Dosis von 48 mg</li> </ul> </li> </ul>

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungsdosis, Zyklus 2 bis 3: Volle Dosis von 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)</li> <li>• Erhaltungsdosis, Zyklus 4 bis 9: Volle Dosis von 48 mg an Tag 1 und 15 (alle 2 Wochen)</li> <li>• Dauermedikation, Zyklus 10 und darüber hinaus: Volle Dosis von 48 mg an Tag 1 (alle 4 Wochen)</li> </ul> <p><b>Dosisunterbrechungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei CRS Grad <math>\leq 3</math>: Unterbrechung der Behandlung mit Epcoritamab bis zur vollständigen Auflösung des CRS.</li> <li>• Bei ICANS Grad <math>\leq 2</math>: Unterbrechung der Behandlung mit Epcoritamab bis zur vollständigen Auflösung des ICANS.</li> <li>• Dosisunterbrechung bis zu 4 Wochen möglich bei <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozytenkonzentration <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, Dosisunterbrechung bis Thrombozytenkonzentration <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>;</li> <li>○ febriler Neutropenie (Neutrophilenzahl <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>), Dosisunterbrechung bis Neutrophilenzahl <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>○ UE.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Dosierungsschema nach Dosisunterbrechung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederaufnahme der Medikation gemäß Dosierungsschema vor Unterbrechung, sofern bereits eine volle Dosis verabreicht worden war.</li> <li>• Re-Priming Zyklus (Wiederholung von Zyklus 1 des Dosierungsschemas unter Einhaltung der Regeln für die Prämedikation/Prophylaxe sowie Hospitalisierung) in folgenden Fällen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verzögerung der Zwischendosis um mehr als 1 Tag.</li> <li>○ Verzögerung der ersten vollen Dosis um mehr als 7 Tage.</li> <li>○ Verzögerung einer vollen Dosis ab der zweiten vollen Dosis um mehr als 6 Wochen.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</b></p> <p>Dauermedikation gemäß Dosierungsschema bis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inakzeptable Toxizität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CRS Grad 4</li> <li>○ CRS kombiniert mit MAS/HLH</li> <li>○ ICANS Grad <math>\geq 3</math></li> </ul> </li> <li>• Mangelnde Compliance seitens der Patientin / des Patienten</li> <li>• Sponsor-Entscheidung</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Widerrufung der Einwilligung</li> <li>• Klinische Krankheitsprogression</li> <li>• Krankheitsprogression gemäß LYRIC</li> </ul>
<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• Therapien zur Behandlung eines CSR (z. B. Monoklonale IL-6R-Antikörper, i.v. Tocilizumab)</li> <li>• Therapien zur Prophylaxe und Behandlung eines Tumorlyse-Syndroms (z. B. Urikolytika)</li> <li>• Antibiotika, antivirale und Antimykotika-Therapien</li> <li>• Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Lymphomtherapie (Ausnahme: Palliative Radiotherapie)</li> <li>• Kortikosteroide in einer täglichen Dosis von über 10 mg Prednisolon oder Äquivalent für mehr als 10 Tage (ausgenommen sind das Management von UE sowie Kortikosteroide im Rahmen der Prämedikation/Prophylaxe oder Behandlung eines CRS)</li> <li>• Lebend-Vakzine</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen.

<sup>2)</sup> Das Dosierungsschema wurde basierend auf Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aus der Dosisfindungsphase der Studie GCT3013-01 ausgewählt.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immun-effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; MAS/HLH: Makrophagenaktivierungssyndrom / Hämophagozytische Lymphohistiozytose; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates (ORR)<sup>1)</sup></li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Zeit bis zum vollständigen Ansprechen<sup>2)</sup></li> </ul>	Morbidität	Ja	Ergänzend
		Ja	Nein
		Ja	Nein
		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		Ja	Nein <sup>3)</sup>
FACT-Lym	Lebensqualität	Ja	Nein <sup>3)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Nicht im Studienprotokoll enthalten, aber in SAP-Version 1.0 vom 17.03.2022 als sekundärer Endpunkt definiert.

<sup>3)</sup> Nicht bewertbar aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 60 %) zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten.

Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache. Bei Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind, werden die Daten zum Gesamtüberleben an dem Tag zensiert, an dem sie nachweislich zum letzten Mal am Leben waren.

Nach Abbruch der Studienbehandlung wird der Überlebensstatus im Rahmen der Visiten, nach Behandlungsabbruch bei einem Sicherheits-Follow-up nach 60 Tagen und danach mindestens alle 3 Monate telefonisch, per E-Mail oder per persönlichem Kontakt erhoben, bis zum Tod oder Rücknahme der Einwilligungserklärung (siehe auch Tabelle 6).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

### Validität

Die Erhebung dieses Endpunkts wird als valide betrachtet.

## **2.3.2 Morbidität**

### **Progressionsfreies Überleben**

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist als sekundärer Endpunkt definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum Tag einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Als Tag der Krankheitsprogression wird der früheste dokumentierte Tag eines Progresses verstanden, auf den nachfolgend kein partielles Ansprechen oder vollständiges Ansprechen gemessen wird. Dazu wird in den ersten 6 Monaten nach der ersten Dosis der Studienmedikation alle 6 Wochen, danach zu Woche 36 und Woche 48, und danach alle 24 Wochen ein PET-CT-Scan (oder CT-Scan/MRT und PET, falls PET-CT-Scan nicht verfügbar) durchgeführt (siehe auch Tabelle 6). Die Bestimmung einer Krankheitsprogression erfolgt dabei durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) anhand der Lugano-Kriterien [5] und der Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) [4]. Als Baseline dient eine radiologische Untersuchung, welche innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden soll; die Modalität dieser Untersuchung soll über alle Assessments hinweg die gleiche sein.

Nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt zeitnah eine letzte radiologische Untersuchung, danach sind keine weiteren radiologischen Untersuchungen im Rahmen der Studie vorgesehen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

### Patientenrelevanz

„Progressionsfreies Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente „Überleben“ wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

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

### **Tumoransprechen**

Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet. Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechrates“ (ORR) sowie die Rate des im ORR enthaltenen vollständigen Ansprechens werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang dargestellt.

## Operationalisierung

### *Beschreibung*

Das Tumoransprechen wird anhand radiologischer Untersuchungen, welche in der Screeningphase sowie zu festgelegten Studienvisiten während und nach Ende der Behandlungsphase erhoben werden, von einem IRC anhand der Lugano-Kriterien [5] und anhand LYRIC [4] beurteilt. Dazu soll nach Möglichkeit ein PET-CT-Scan erfolgen, alternativ ein CT-Scan/MRT und PET, falls ein kombinierter PET-CT-Scan nicht verfügbar ist. Die Zeitpunkte der radiologischen Untersuchungen entsprechen denen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (siehe auch Tabelle 6).

Bei Personen mit Intoleranz gegenüber CT-Kontrastmitteln, bei der Beurteilung von Körperregionen, welche nicht adäquat durch ein CT abgebildet werden können, sowie gemäß lokaler radiologischer Praxis, kann alternativ ein MRT durchgeführt werden. Die radiographische Methode ist bei allen Assessments konstant zu halten.

Folgende Operationalisierungen wurden für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Gesamtansprechrates (ORR) gemäß Lugano-Kriterien (primärer Endpunkt) und LYRIC.
  - ORR umfasst Patientinnen und Patienten, die entweder ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen als bestes Ansprechen erreichen („Responder“).
  - Alle anderen Kategorien („Stabile Erkrankung“, „Krankheitsprogression“ und „nicht evaluierbar“) werden als „Non-Responder“ gewertet.
- Vollständiges Ansprechen gemäß Lugano-Kriterien und LYRIC.
- Dauer des Ansprechens gemäß Lugano-Kriterien und LYRIC.
- Dauer des vollständigen Ansprechens gemäß Lugano-Kriterien und LYRIC.
  - Dauer des (vollständigen) Ansprechens wird für Patientinnen und Patienten mit Ansprechen erhoben und ist definiert als Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Tag einer Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.
- Zeit bis zum Ansprechen gemäß Lugano-Kriterien und LYRIC.
- Zeit bis zum vollständigen Ansprechen (nicht im Studienprotokoll enthalten, aber in SAP-Version 1.0 vom 17.03.2022) gemäß Lugano-Kriterien und LYRIC.
  - Zeit bis zum (vollständigen) Ansprechen ist definiert als die Zeit von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zum ersten dokumentierten Ansprechen.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

### Patientenrelevanz

Die Erhebung des Ansprechens erfolgt nicht symptombezogen, sondern auf Basis bildgebender Verfahren im Rahmen der Lugano-Klassifikation und LYRIC. Aus diesem Grund werden die oben genannten Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft.

Der Endpunkt „Vollständiges Ansprechen“ ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Das vollständige Ansprechen verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert jedoch auf bildgebenden Verfahren. Weitere Angaben zu körperlichen Untersuchungen finden sich nicht in den Studienunterlagen und finden auch keine Berücksichtigung in der Lugano-Klassifikation [5] oder LYRIC [4]. Das vollständige Ansprechen stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt „Vollständiges Ansprechen“ als nicht patientenrelevant bewertet.

Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären

Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Patientinnen und Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT-Rescue, in Frage kommen, sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei der zu bewertenden Therapie wird daher nicht von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen, weshalb die Patientenrelevanz für die Dauer des Ansprechens als nicht gegeben bewertet wird.

#### Validität

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

### **2.3.3 Lebensqualität**

Die Erhebungen zur Lebensqualität wurden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 60 % zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten) nicht berücksichtigt.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sollen von dem Tag des Studieneinschlusses bis zum Sicherheits-Follow-up (60 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) berichtet werden. Später auftretende Ereignisse (> 60 Tage nach der letzten Dosis) sollen nur berichtet werden, wenn es sich nach prüfärztlicher Einschätzung um SUE handelt, welche im Zusammenhang mit dem Prüfmedikament stehen.

##### *Definitionen*

#### Unerwünschte Ereignisse

- Jegliches ungünstige medizinische Ereignis und ungewollte Anzeichen (inklusive abnorme Laborwerte), Symptom oder Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob das UE im Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht.
- Jede Neuerkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung.

UE sollen wann immer möglich als Diagnose beschrieben werden; wenn dieses nicht möglich ist, können Anzeichen oder Symptome als separate UE aufgeführt werden.

#### Nicht als UE betrachtet werden

- Krankheitsprogression
- Tod aufgrund von Krankheitsprogression

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Tödlich oder lebensbedrohlich.
- Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit.
- Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler eines Kindes einer Studienteilnehmerin oder eines Studienteilnehmers.
- Medizinisch bedeutsam, d. h. ein Ereignis, welches die Patientin oder den Patienten gefährdet oder eine medizinische oder operative Intervention notwendig macht, um eins der oben aufgeführten Outcomes zu verhindern.
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung.

Nicht als SUE betrachtet werden folgende Hospitalisierungen:

- Geplante Routine-Hospitalisierung oder Hospitalisierung zum Monitoring der Grunderkrankung, welche nicht mit einer Verschlechterung des Zustands in Zusammenhang steht.
- Hospitalisierung zur Überwachung nach Gabe des Studienmedikaments.
- Elektive oder bereits geplante Behandlungen einer bereits bestehenden Erkrankung, die nicht mit der Grunderkrankung assoziiert ist und die sich seit Einschluss in die Studie nicht verschlechtert hat.
- Hospitalisierung aus sozialen Gründen und Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands.
- Notfallbehandlung auf ambulanter Basis, welche nicht in eine Hospitalisierung übergeht und welche aufgrund eines Ereignisses stattfindet, welches nicht die Definition eines SUE nach oben benannten Kriterien erfüllt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Präspezifiziert im Studienprotokoll und im SAP waren folgende Ereignisse:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Klinisches Tumorlyse-Syndrom (CTLS)
- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

#### *Erfassung*

UE werden ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu jedem Kontakt mit den Teilnehmenden und regelhaft im Rahmen der vorgesehenen Studienvisiten erfasst, bis einschließlich der Sicherheits-Follow-up-Visite (siehe Tabelle 6).

Zusätzlich können je nach prüfärztlich eingeschätzter klinischer Indikation bis zum Ende der Studienbehandlung jederzeit körperliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Vor und nach jeder erstmaligen Epcoritamab-Anwendung in einem Zyklus soll ein EKG durchgeführt werden.

Alle SUE, inklusive der UESI, welche nach der Sicherheits-Follow-up-Visite (60 Tage nach der letzten Dosis des Prüfmedikaments) noch nicht aufgelöst sind, sollen gemäß prüfärztlicher Einschätzung weiterverfolgt werden, solange bis das Ereignis aufgelöst ist oder als chronisch eingestuft wird.

#### *Berücksichtigung von UE für die Auswertung*

- Unter Behandlung: Alle UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament beginnen oder sich bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmern.
- Nach Behandlungsende: Alle SUE, welche > 60 Tage nach der Behandlung auftreten und prüfärztlich als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet werden.

#### *Kategorisierung und Schweregradeinteilung*

UE werden prädefiniert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 24.0 oder höher, erhoben. Die Einstufung der Intensität der UE erfolgt unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute, Version 5.0.

Ausnahmen hiervon bilden die präspezifizierten UESI. CRS und ICANS werden gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy [16] eingestuft und CTLS gemäß Cairo-Bishop [6].

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingehen.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Erhebung der UE wird als valide angesehen. Es ist unklar, ob alle Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, herausgerechnet wurden. Es fehlen genaue Angaben aller erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome.

## 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte*

Endpunkt \ Visite	SCR bis -21 T	Zyklus 1–3 <sup>1)</sup>	Zyklus 4–9 <sup>1)</sup>					Zyklus 10 bis PD <sup>1)</sup>		EoT <sup>2)</sup>	S-FU <sup>3)</sup>	OS-FU <sup>4)</sup>
			W 6 ± 3 T	W 12 ± 3 T	W 18 ± 1 W	W 24 ± 1 W	W 36 ± 1 W	W 48 ± 1 W, danach alle 24 W ± 2 W				
Tumoransprechen <sup>5)6)</sup>	x <sup>7)</sup>		x	x	x	x	x	x	x	x		
Gesamtüberleben		Fortlaufend										
Unerwünschte Ereignisse		Fortlaufend <sup>8)</sup>										

<sup>1)</sup> Die Dauer eines Behandlungszyklus beträgt 28 Tage. Vorgeschriebene Dosisunterbrechungen bei UE sowie das Dosierungsschema nach Dosisunterbrechungen sind in Tabelle 4 beschrieben. Bei klinischer PD oder PD gemäß LYRIC soll die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen werden (siehe Tabelle 4).

<sup>2)</sup> Sobald wie möglich nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation.

<sup>3)</sup> 60 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

<sup>4)</sup> Erhebung erfolgt alle 3 Monate nach Abbruch (letzte Dosis) der Studienmedikation.

<sup>5)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>6)</sup> Die Zeitschiene für die radiographischen Untersuchungen gilt ab Tag 1 der ersten Dosis der Studienmedikation.

<sup>7)</sup> Als Baseline für diesen Endpunkt ist – abweichend von der vorgegebenen Screening-Periode – eine Untersuchung bis 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation zulässig.

<sup>8)</sup> UE werden ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu jedem Kontakt mit den Teilnehmenden und regelhaft im Rahmen der vorgesehenen Studienvsiten erfasst, bis einschließl. der Sicherheits-Follow-up-Visite. Zusätzlich können je nach prüfärztlich eingeschätzter klinischer Indikation bis zum Ende der Studienbehandlung jederzeit körperliche Untersuchungen durchgeführt werden. Vor und nach jeder erstmaligen Epcoritamab-Anwendung in einem Zyklus soll ein EKG durchgeführt werden. Alle SUE, inklusive UESI, welche nach der Sicherheits-Follow-up-Visite (60 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) noch nicht aufgelöst sind, sollen gemäß prüfärztlicher Einschätzung weiterverfolgt werden, solange bis das Ereignis aufgelöst ist oder als chronisch eingestuft wird. Nach dem Sicherheits-Follow-up auftretende Ereignisse (> 60 Tage nach der letzten Dosis) sollen nur berichtet werden, wenn es sich nach prüfärztlicher Einschätzung um SUE handelt, welche im Zusammenhang mit dem Prüfmedikament stehen.

Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EoT: Behandlungsende; LYRIC: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; OS-FU: Follow-up für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; PD: Krankheitsprogression; SCR: Screening; S-FU: Sicherheits-Follow-up; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T: Tag; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf dem SAP der Studie GCT3013-01 in der Version 1.0 vom 17.03.2022. Dieses Datum liegt fast 2 Jahre nach Einschluss der ersten Person in die Studie (19.06.2020) und mehr als 2 Monate nach dem ersten zulassungsrelevanten Datenschnitt vom 31.01.2022, allerdings vor dem zweiten zulassungsrelevanten Datenschnitt vom 30.06.2022. Da die Präspezifizierung der Analysepopulationen und der Methoden zur statistischen Auswertung im Wesentlichen bereits im letzten Studienprotokoll vor dem Einschluss der ersten Person in die Studie (Version 8.0, datiert vom 08.06.2020) erfolgte, wird hier nicht von ergebnisgesteuerten Analysen ausgegangen. Einige Spezifizierungen im SAP, die noch nicht im Studienprotokoll aufgeführt waren, werden im Folgenden gekennzeichnet.

### Analysepopulationen

- **Full Analysis Set (FAS):** Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten haben.
- **Sicherheitspopulation (SAS):** Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Epcoritamab erhalten haben.

### Datenschnitte

Es handelt sich um eine noch laufende Studie. Folgende Datenschnitte wurden von Seiten des pU eingereicht:

- 31.01.2022 (Von EMA und FDA berücksichtigt)
- 30.06.2022 (Von der EMA berücksichtigt)
- 18.11.2022 (Vom pU eingereicht, die EMA berücksichtigt hier lediglich den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“. Es ist jedoch unklar, aus welchem Anlass diese Daten vorgelegt wurden und ob neben dem Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ weitere Analysen für diesen Datenschnitt eingereicht wurden.)
- 21.04.2023 (Anlass unklar)

Die primäre Analyse sollte laut Studienprotokoll 9 Monate nach der ersten Dosis mit dem Studienmedikament der letzten eingeschlossenen Person erfolgen; es ist allerdings aus den Unterlagen nicht ersichtlich, wann die letzte Person in die Studie eingeschlossen wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird primär der von der EMA im Zulassungsverfahren berücksichtigte Datenschnitt vom 30.06.2022 herangezogen. Die späteren Datenschnitte wurden von den Zulassungsbehörden nicht oder nur bezüglich eines für diese Nutzenbewertung nicht relevanten Endpunkts („Dauer des Ansprechens“) berücksichtigt, und es ist unklar, aus welchem Anlass die Datenschnitte erfolgten. Im Studienprotokoll ist lediglich ein Datenschnitt für die primäre Analyse (9 Monate nach erster Dosis der letzten eingeschlossenen Person) präspezifiziert. Das Studierendende soll maximal 5 Jahre nach erster Dosis der letzten eingeschlossenen Person sein. Die Studie ist laufend und der pU macht im Dossier (Modul 4) keine Angaben zum Datum der ersten Dosis der letzten eingeschlossenen Person und keine Angaben zum Anlass der Datenschnitte nach dem 30.06.2022. Da es sich um eine einarmige Studie handelt und der Einschluss von Personen in die Studie bereits mit dem ersten Datenschnitt abgeschlossen war, wird hier nicht von ergebnisgesteuerten Datenschnitten ausgegangen. Daher werden die Ergebnisse zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 21.04.2023 ergänzend dargestellt.

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Unerwünschte Ereignisse“ sind keine Subgruppenanalysen geplant.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Imputationen für fehlende Werte sind nicht vorgesehen.

### **Einschätzung der statistischen Auswertungen**

Die geplanten Auswertungen sind nachvollziehbar.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Da es sich bei der Studie GCT3013-01 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für einen Einschluss in die Studie GCT3013-01 wurden 219 Personen gescreent. Diese Zahl umfasst die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNLH-Kohorte) der Studie; genaue Angaben, wie viele Personen mit einer DLBCL-Diagnose gescreent worden sind, sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Von den gescreenten Personen wurden 61 als „ungeeignet“ für die Studie eingestuft, einzelne Ausschlussgründe werden nicht aufgeführt. Eine weitere Person wurde vom Sponsor ausgeschlossen, weil sie erst 26 Tage zuvor eine systemische Chemotherapie abgeschlossen hatte. Von den übrigen 157 gescreenten Personen erhielten alle mindestens eine Dosis Epcoritamab, davon 139 Personen mit DLBCL-Diagnose.

Tabelle 7 stellt Angaben zum Studienfluss der Teilnehmenden sowie zum Behandlungsstatus für den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt vom 30.06.2022 sowie ergänzend für den Datenschnitt vom 21.04.2023 dar.

*Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023 (ergänzend dargestellt), FAS<sup>1)</sup>*

Studie GCT3013 Allgemeine Angaben	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139	N = 139
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	97 (69,8)	114 (82,0)
Aufgrund von:		
UE	13 (9,4)	22 (15,8)
Krankheitsprogression <sup>2)</sup>	74 (53,2)	78 (56,1)
Klinische Progression	12 (8,6)	11 (7,9)
Krankheitsprogression gemäß Ansprechkriterien	62 (44,6)	67 (48,2)
Entscheidung für eine Transplantation	5 (3,6)	5 (3,6)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2,2)	4 (2,9)
Andere	2 (1,4)	5 (3,6)
Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%)	71 (51,1)	85 (61,2)
Aufgrund von:		
Tod	61 (43,9) <sup>3)</sup>	74 (53,2) <sup>3)</sup>
Entzug der Einverständniserklärung	9 (6,5)	10 (7,2)
Lost-to-Follow-up	1 (0,7)	1 (0,7)
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)	4,1 (0; 23)	4,1 (0; 32)
Anzahl der Behandlungszyklen, Median (min; max)	5,0 (1; 26)	5,0 (1; 34)
<i>Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)</i>		
Endpunkt „Gesamtüberleben“	15,7 (0,3; 23,5+ <sup>4)</sup> )	25,5 (0,3; 32,7+ <sup>4)</sup> )
Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Studienprotokoll und SAP enthalten keine Definition einer ITT-Population. Alle gescreenten Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten laut Studienbericht mind. eine Dosis Epcoritamab (entspricht dem FAS und zugleich der Sicherheitspopulation). Die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich daher auf das FAS.

<sup>2)</sup> Beinhaltet sowohl klinische Progression als auch Progression dokumentiert durch Röntgenaufnahmen.

<sup>3)</sup> Diese Angaben sind den Tabellen und Abbildungen zur Disposition der Teilnehmenden zu den einzelnen DS im Dossier und im Studienbericht entnommen. Die hier aufgeführte Anzahl an Todesfällen entspricht nicht den Angaben in den Ergebnistabellen, nach denen zum DS vom 30.06.2022 64 Personen und zum DS vom 21.04.2023 77 Personen verstorben waren. Es ist unklar, ob die weiteren in den Analysen berücksichtigten Todesfälle unter den Personen erfolgten, welche ihre Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zurückgezogen hatten, wenngleich bei diesen Personen keine weiteren Follow-up-Erhebungen stattfinden sollten.

<sup>4)</sup> Zensierter Wert.

Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe sind in Tabelle 8 dargestellt. Fast die Hälfte der eingeschlossenen Personen war zum Studieneinschluss jünger als 65 Jahre und lediglich 5 Personen hatten einen ECOG-PS von 2.

Alle Personen hatten gemäß den Einschlusskriterien für die Studie mindestens 2 vorherige systemische Anti-Lymphomtherapien (Median: 3). Über die Hälfte hatte eine primär refraktäre Erkrankung, zwei Drittel waren refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen Therapien.

Knapp ein Fünftel der eingeschlossenen Personen hatte eine autologe Stammzelltherapie in der Vergangenheit erhalten. Eine Person erhielt eine allogene Stammzelltherapie, was einer Protokollverletzung entspricht, die allerdings aufgrund der geringen Anzahl nicht als kritisch für die Studienbewertung eingeschätzt wird. Die Gründe, weshalb die eingeschlossenen Personen zum Zeitpunkt des Studienbeginns als nicht geeignet für eine Stammzelltherapie eingestuft wurden, waren: Ungenügendes Ansprechen auf vorausgegangene Behandlungen (n = 60 (43,2 %)), Alter (n = 38 (27,3 %)), vorherige Stammzelltherapie (n = 28 (20,1 %)), Komorbiditäten (n = 11 (7,9 %)) und ECOG-PS (n = 2 (1,4 %)).

*Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, FAS*

<b>Studie GCT3013-01 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>N = 139</b>
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	63,7 (12,6) 66,0 (22; 8)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 65 bis < 75 ≥ 75	66 (47,5) 44 (31,7) 29 (20,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	85 (61,2) 54 (38,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch andere nicht dokumentiert	84 (60,4) 27 (19,4) 5 (3,6) 23 (16,5)
<i>Region, n (%)</i> Europa Asien Nordamerika Australien	83 (52,9) 27 (17,2) 25 (15,9) 22 (14,0)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1 2	67 (48,2) 67 (48,2) 5 (3,6)

<b>Studie GCT3013-01 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>N = 139</b>
<i>DLBCL-Typ, n (%)</i>	
Unbekannt	2 (1,4)
De novo	97 (69,8)
Transformiert	40 (28,8)
Krankheitsart bei Erstdiagnose	
Follikuläres Lymphom	32 (23,0)
Marginalzonen Lymphom	5 (3,6)
Kleines lymphozytisches Lymphom	1 (0,7)
Andere	2 (1,4)
<i>Molekulare DLBCL-Klassifikation, n (%)</i>	
GCB	65 (46,8)
ABC/nicht-GCB	56 (40,3)
Unbekannt	18 (12,9)
Nicht erhoben	0
Fehlend	0
<i>Jahre seit der Erstdiagnose</i>	
Mittelwert (SD)	3,2 (4,53)
Median (min; max)	1,6 (0,0; 28,4)
<i>Chromosomale Translokation nach Zentrallabor, n (%)</i>	
Double-Hit-Lymphom	10 (7,2)
Triple-Hit-Lymphom	6 (4,3)
Andere	19 (13,7)
Nicht erhoben	104 (74,8)
<i>Stadien nach Ann Arbor, n (%)</i>	
I	4 (2,9)
IE	1 (0,7)
II	24 (17,3)
IIE	6 (4,3)
III	17 (12,2)
IIIE	1 (0,7)
IIIS	1 (0,7)
IIIE, S	0
IV	85 (61,2)
<i>Internationaler prognostischer Index (IPI), n (%)</i>	
0–2	55 (39,6)
≥ 3	83 (59,7)
Unbekannt	1 (0,7)
<i>B-Symptomatik, n (%)</i>	
B-Symptome	20 (14,4)
Nachtschweiß	12 (8,6)
Gewichtsverlust	4 (2,9)
Fieber	6 (4,3)
Extreme Erschöpfung	6 (4,3)
Vorherige systemische Anti-Lymphomtherapie, n (%)	139 (100)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	59 (42,4)
Vorherige Operation <sup>1)</sup> , n (%)	20 (14,4)

<b>Studie GCT3013-01 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>N = 139</b>
Personen mit vorheriger SZT, n (%)	26 (18,7)
autologe SZT	26 (18,7)
Rezidiv (≤ 12 Monate nach autologer SZT)	15 (10,8)
allogene SZT	1 (0,7)
<i>Vorherige systemische Therapien, n (%)</i>	
anti-CD20	139 (100)
anti-CD19	7 (5,0)
Alkylierungsmittel enthaltende Wirkstoffe	139 (100)
Anthrazykline	137 (98,6)
Nukleotide	115 (82,7)
Topoisomerase-Inhibitoren	93 (66,9)
PI3K-Inhibitoren	6 (4,3)
BCL2-Inhibitoren	3 (2,2)
Polatuzumab-Vedotin	13 (9,4)
CAR-T-Zell-Therapie	53 (38,1)
Andere	139 (100)
<i>Anzahl vorheriger systemischer Anti-Lymphomtherapien, n (%)</i>	
1	0
2	42 (30,2)
3	45 (32,4)
≥ 4	52 (37,4)
Median (min; max)	3,0 (2; 11)
<i>Monate seit der letzten Anti-Lymphomtherapie</i>	
Mittelwert (SD)	6,3 (15,3)
Median (min; max)	2,4 (0; 153)
<i>Refraktäre Erkrankung, n (%)</i>	
Primäre refraktärer Erkrankung	82 (59,0)
Refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinanderfolgenden Anti-Lymphomtherapien	104 (74,8)
<i>Letzte systemische antineoplastische Therapie, n (%)</i>	
Refraktär <sup>2)</sup>	114 (82,0)
Kein Ansprechen	64 (46,0)
Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Therapieabschluss	50 (36,0)
Rezidiv <sup>3)</sup>	25 (18,0)

<sup>1)</sup> Chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit DLBCL.

<sup>2)</sup> Personen gelten als refraktär, wenn innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankungen auftritt oder eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen bestimmt wurde.

<sup>3)</sup> Ein Rückfall liegt vor, wenn nach mehr als 6 Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung auftritt.

Abkürzungen: ABC: Activated B-Cell; BCL: B-Zell-Lymphom 2; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses groß-zelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; GCB: Germinal Center B-Cell; PI3K: Phosphoinosid-3-Kinase; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation.

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie GCT3013-01 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in der Studie GCT3013-01 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

## Folgetherapien

Tabelle 9: Folgetherapien; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023 (ergänzend dargestellt), FAS

Studie GCT3013-01 Folgetherapien	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139	N = 139
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	53 (38,1)	58 (41,7)
Art der Folgetherapien, n (%)		
Strahlentherapie	15 (10,8)	16 (11,5)
SZT	7 (5,0)	7 (5,0)
allogene SZT	6 (4,3)	6 (4,3)
autologe SZT	1 (0,7)	1 (0,7)
CAR-T-Zell-Therapie	9 (6,5)	11 (7,9)
Systemische Arzneimitteltherapie	41 (29,5)	43 (30,9)

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; DS: Datenschnitt; SZT: Stammzelltransplantation.

## 3.2 Mortalität

Tabelle 10 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ dar. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich im Anhang (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3).

Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023 (ergänzend dargestellt), FAS

Studie GCT3013-01 Gesamtüberleben	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139	N = 139
Tod, n (%)	64 (46,0)	77 (55,4)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>1)</sup> , Monate (min; max)	15,7 (0,3; 23,5+ <sup>2)</sup> )	25,5 (0,3; 32,7+ <sup>2)</sup> )
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI] <sup>3)</sup>	18,5 [11,7; n. a.]	19,4 [11,7; 27,7]
Zensierungen, n (%)	75 (54,0)	62 (44,6)
Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberlebensrate [95%-KI]		
Monat 6	70,6 [62,2; 77,5]	70,6 [62,2; 77,5]
Monat 12	58,3 [49,5; 66,2]	58,4 [49,6; 66,2]
Monat 18	--	51,5 [42,7; 59,6]

<sup>1)</sup> Geschätzt mittels reverser Kaplan-Meier-Methode.

<sup>2)</sup> Zensierter Wert.

<sup>3)</sup> Auf Basis der log-log-Transformation.

Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DS: Datenschnitt; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

Im Studienbericht sind für den Endpunkt „Mediane Überlebenszeit in Monaten“ tabellarisch einige nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen für die Charakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, ECOG-PS zu Baseline, Gewicht sowie zu Krankheitsstatus, Krankheitsmerkmalen und das Ansprechen auf Vortherapien aufgeführt. Die oberen Konfidenzintervalle (KI) der medianen Überlebenszeiten konnten in diesen Subgruppen zum Datenschnitt vom 30.06.2022 nicht bestimmt werden. Mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit des Studienmedikaments zwischen den untersuchten Subgruppen lassen sich aus diesen Daten nicht ersehen.

### 3.3 Morbidität

Der primäre Endpunkt der Expansionsphase der Studie, die Gesamtansprechrage, wird ergänzend im Anhang berichtet (siehe Tabelle 17). Weitere Daten zur Morbidität werden aufgrund fehlender Patientenrelevanz oder zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 5).

### 3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 5).

### 3.5 Sicherheit

Die Ergebnisse zu den UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten, werden in den folgenden Tabellen anhand der Sicherheitspopulation dargestellt. Die SUE können ferner solche Ereignisse beinhalten, welche > 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten und durch eine Prüferärztin oder einen Prüferarzt als mit dem Studienmedikament zusammenhängend bewertet wurden.

„Krankheitsprogression“ wird nicht als UE betrachtet.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Alle folgenden Tabellen bilden Ergebnisse zur Kohorte der Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL in der Expansionsphase der Studie GCT3013-01 für die Sicherheitspopulation ab. Die Sicherheitspopulation entspricht in dieser Studie dem FAS.

*Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie GCT3013-01, SAS*

Studie GCT3013-01 Zusammenfassung der UE	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139 n (%)	N = 139 n (%)
Personen mit mindestens einem ...		
UE (ergänzend dargestellt)	138 (99,3)	138 (99,3)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$ <sup>1)</sup>	92 (66,2)	96 (69,1)
SUE	89 (64,0)	95 (68,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	15 (10,8)	22 (15,8)

<sup>1)</sup> UE sind klassifiziert nach MedDRA (Version 25.0) und CTCAE (Version 5.0). CRS und ICANS sind gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy [16] eingestuft und CTLs gemäß Cairo-Bishop [6].

<sup>2)</sup> Im Studienprotokoll definierte Kriterien für den Abbruch der Studienmedikation aufgrund inakzeptabler Toxizität durch die Prüfmedikation sind CRS Grad 4, CRS kombiniert mit MAS/HLH oder ICANS Grad  $\geq 3$ . Darüber hinaus können andere UE zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLs: Klinisches Tumorlyse-Syndrom; DS: Datenschnitt; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; MAS/HLH: Makrophagenaktivierungssyndrom / Hämophagozytische Lymphohistiozytose; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Sicherheitspopulation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term;  
Studie GCT3013-01, SAS

Studie GCT3013-01 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139 n (%)	N = 139 n (%)
<b>Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>92 (66,2)</b>	<b>95 (68,3)</b>
Fieber	34 (24,5)	35 (25,2)
Ermüdung	33 (23,7)	35 (25,2)
Reaktion an der Injektionsstelle	29 (20,9)	29 (20,9)
Ödem peripher	17 (12,2)	17 (12,2)
Erythem an der Injektionsstelle	--	15 (10,8)
Asthenie	--	13 (9,4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>92 (66,2)</b>	<b>91 (65,5)</b>
Diarrhö	30 (21,6)	30 (21,6)
Übelkeit	31 (22,3)	32 (23,0)
Abdominalschmerz	22 (15,8)	23 (16,5)
Obstipation	19 (13,7)	21 (15,1)
Erbrechen	19 (13,7)	21 (15,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>72 (51,8)</b>	<b>74 (53,2)</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>1)</sup>	68 (48,9)	69 (49,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>70 (50,4)</b>	<b>74 (53,2)</b>
COVID-19	20 (14,4)	29 (20,9)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>62 (44,6)</b>	<b>61 (43,9)</b>
Neutropenie	35 (25,2)	34 (24,5)
Anämie	28 (20,1)	31 (22,3)
Thrombozytopenie	20 (14,4)	18 (12,9)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>55 (39,6)</b>	<b>59 (42,4)</b>
Rückenschmerzen	--	14 (10,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>53 (38,1)</b>	<b>57 (41,0)</b>
Appetit vermindert	20 (14,4)	22 (15,8)
Hypokaliämie	--	14 (10,1)
<b>Untersuchungen</b>	<b>49 (35,3)</b>	<b>56 (40,3)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>48 (34,5)</b>	<b>50 (36,0)</b>
Kopfschmerzen	18 (12,9)	18 (12,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums</b>	<b>41 (29,5)</b>	<b>44 (31,7)</b>
Husten	--	14 (10,1)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>38 (27,3)</b>	<b>38 (27,3)</b>

Studie GCT3013-01 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139 n (%)	N = 139 n (%)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>24 (17,3)</b>	<b>26 (18,7)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>24 (17,3)</b>	<b>27 (19,4)</b>
Schlaflosigkeit	14 (10,1)	17 (12,2)
<b>Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>23 (16,5)</b>	<b>28 (20,1)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>22 (15,8)</b>	<b>25 (18,0)</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>19 (13,7)</b>	<b>19 (13,7)</b>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>16 (11,5)</b>	<b>22 (15,8)</b>

<sup>1)</sup> Prädefiniert als UESI.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie GCT3013-01, SAS

Studie GCT3013-01 Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139 n (%)	N = 139 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>42 (30,2)</b>	<b>41 (29,5)</b>
Neutropenie	24 (17,3)	24 (17,3)
Anämie	16 (11,5)	18 (12,9)
Thrombozytopenie	8 (5,8)	7 (5,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>30 (21,6)</b>	<b>35 (25,2)<sup>1)</sup></b>
COVID-19	10 (7,2)	13 (9,4) <sup>2)</sup>
COVID-19-Lungenentzündung	--	8 (5,8)
<b>Untersuchungen</b>	<b>18 (12,9)</b>	<b>19 (13,7)</b>
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (5,0)	8 (5,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>10 (7,2)</b>	<b>12 (8,6)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums</b>	<b>10 (7,2)</b>	<b>12 (8,6)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>7 (5,0)</b>	<b>8 (5,8)</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>7 (5,0)</b>	<b>8 (5,8)</b>
<b>Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>7 (5,0)</b>	<b>7 (5,0)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>7 (5,0)</b>	<b>7 (5,0)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>--</b>	<b>10 (7,2)</b>

- <sup>1)</sup> Angabe aus dem Studienbericht. In Modul 4 im Dossier des pU ist abweichend davon die Inzidenz dieses UE mit n = 42 (30,2 %) angegeben.
- <sup>2)</sup> Angabe aus dem Studienbericht. In Modul 4 im Dossier des pU ist abweichend davon die Inzidenz dieses UE mit n = 17 (12,2 %) angegeben.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis; SAS: Sicherheitspopulation.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: SUE, die bei  $\geq 5$  % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie GCT3013-01, SAS

Studie GCT3013-01 SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139 n (%)	N = 139 n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>89 (64,0)</b>	<b>95 (68,3)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>40 (28,8)</b>	<b>40 (28,8)</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>1)</sup>	40 (28,8)	40 (28,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>34 (24,5)</b>	<b>41 (29,5)</b>
COVID-19	11 (7,9)	15 (10,8)
COVID-19-Lungenentzündung	--	8 (5,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>11 (7,9)</b>	<b>11 (7,9)</b>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>8 (5,8)</b>	<b>9 (6,5)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums</b>	<b>8 (5,8)</b>	<b>9 (6,5)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>8 (5,8)</b>	<b>8 (5,8)</b>
<b>Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>7 (5,0)</b>	<b>7 (5,0)</b>

<sup>1)</sup> Prädefiniert als UESI. Schweregradeinstufung gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy [16].

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**
*Tabelle 15: UE von besonderem Interesse; Studie GCT3013-01, SAS*

Studie GCT3013-01 UE von besonderem Interesse <sup>1)</sup>	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023 (ergänzend dargestellt)
	N = 139 n (%)	N = 139 n (%)
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)<sup>1)</sup></b>		
UE (unabhängig vom Schweregrad)	68 (48,9)	69 (49,6)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	5 (3,6)	5 (3,6)
SUE	40 (28,8)	40 (28,8)
<b>Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)<sup>1)</sup></b>		
UE (unabhängig vom Schweregrad)	9 (6,5)	9 (6,5)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (0,7)	1 (0,7)
SUE	4 (2,9)	4 (2,9)
<b>Klinisches Tumorlyse-Syndrom (CTLS)<sup>2)</sup></b>		
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (1,4)	2 (1,4)
Schwere UE (Grad ≥ 3)	2 (1,4)	2 (1,4)
SUE	0	0

<sup>1)</sup> Schweregradeinstufung gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy [16].

<sup>2)</sup> Schweregradeinstufung gemäß Cairo-Bishop [6].

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; SAS: Sicherheitspopulation; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Epcoritamab

Epcoritamab als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien [2,3]. Die Zulassung von Epcoritamab erfolgte als bedingte Zulassung (Conditional Approval) am 22.09.2023.

Die Auflagen der EMA für die reguläre Zulassung [7] beinhalten zum einen den finalen Studienbericht der noch laufenden, zulassungsrelevanten pivotalen Studie GCT3013-01. Ein genaues Datum ist hier nicht spezifiziert, laut Studienprotokoll ist das Studienende maximal 5 Jahre nach Gabe der ersten Dosis der letzten eingeschlossenen Person.

Zum anderen sollen die Ergebnisse der Studie GCT3013-05 eingereicht werden, einer laufenden, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Epcoritamab im Vergleich zu Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin oder Bendamustin + Rituximab) bei r/r DLBCL. Die finale Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird für das 4. Quartal 2024 erwartet, für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ ist ein 5-Jahres-Follow-up geplant. Das geplante Studienende ist April 2028.

Des Weiteren verlangt/beauftragt die EMA die Vorlage des aktualisierten Studienberichts zur Dosisfindungsphase der Studie GCT3013-01 und den Studienbericht zur laufenden Dosis-Optimierungsphase (nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung).

Das eingeschlossene Patientenkollektiv der zulassungsrelevanten einarmigen Phase-I/II-Studie GCT3013-01 umfasst Kohorten mit diversen Krankheitsentitäten bei Personen mit r/r B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Zur Nutzenbewertung herangezogen wird hier das Kollektiv der Personen mit r/r DLBCL (N = 139).

Die Studienpopulation spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wider.

Das mittlere Erkrankungsalter für DLBCL liegt bei ca. 70 Jahren. Fast die Hälfte der eingeschlossenen Personen war zum Studieneinschluss jünger als 65 Jahre und lediglich 5 Personen hatten einen ECOG-PS von 2, was den in klinischen Studien üblichen Effekt einer jüngeren und fitteren Population widerspiegelt. Ältere Patientinnen und Patienten und solche mit schlechterem Funktionsstatus sind damit in der Studienpopulation unterrepräsentiert, wobei unklar ist, inwieweit diese Personengruppen in der Praxis eine Behandlung mit dem Wirkstoff erhalten.

Die Studienpopulation beinhaltet auch 16 Patientinnen und Patienten (11,5 %) mit einem Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen (sogenannte Double-Hit- oder Triple-Hit-DLBCL), welches gemäß WHO-Klassifikation von 2016 dem Hochmalignen B-Zell-Lymphom (HGBCL) zuzuordnen ist [17] und laut EPAR durch einen rapideren Krankheitsverlauf sowie ein schlechteres Therapieansprechen gekennzeichnet ist [7]. Andere Double-/Triple-Hit-Lymphome waren nicht zugelassen.

Um das antizipierte Risiko eines schweren CRS zu minimieren, wurden Patientinnen und Patienten mit inadäquater hämatologischer Funktion, inadäquater Leber- und Nierenfunktion sowie schwer eingeschränkter kardialer Funktion ausgeschlossen.

Alle Personen hatten gemäß den Einschlusskriterien für die Studie mindestens 2 vorherige systemische Anti-Lymphomtherapien (im Median 3). Über die Hälfte hatte eine primär refraktäre Erkrankung, zwei Drittel waren refraktär gegenüber mindestens 2 vorherigen Therapien.

Gemäß Ausschlusskriterien waren Patientinnen und Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit HSZT-Rescue, in Frage kommen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dies entspricht nicht der Fachinformation, allerdings

geht auch die EMA davon aus, dass es sich bei dem überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten der vorliegenden Therapielinie um Personen handelt, die für einen kurativen Therapieansatz nicht in Frage kommen [7].

Ein Fünftel der eingeschlossenen Personen hat eine allogene Stammzelltherapie in der Vergangenheit erhalten. Hauptgründe, weshalb die eingeschlossenen Personen zum Zeitpunkt des Studienbeginns als nicht geeignet für eine Stammzelltherapie eingestuft wurden, waren ungenügendes Ansprechen auf vorausgegangene Behandlungen (43 %), Alter (27 %), vorherige Stammzelltherapie (20 %), Komorbiditäten (8 %) und ECOG-PS (1 %).

Da über 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der Studie GCT3013-01 in Studienzentren in Europa behandelt wurden (mit 3 Studienzentren in Deutschland), wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Expansionsphase der laufenden, multizentrischen, internationalen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studie GCT3013-01 bei erwachsenen Personen mit einem B-Zell Lymphom mit limitierten therapeutischen Optionen. Die Studie ist laufend, die Rekrutierung ist abgeschlossen.

Grundlage der Bewertung sind die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL sowie die Auswertungen des von der EMA geforderten zweiten Datenschnitts vom 30.06.2022. Auswertungen aus einem vom pU eingereichten Datenschnitt vom 21.04.2023 werden ergänzend berichtet; der Anlass für diesen Datenschnitt ist unklar. Da es sich um eine einarmige Studie handelt und der Einschluss von Personen in die Studie bereits im Januar 2022 abgeschlossen war, wird hier nicht von einem ergebnisgesteuerten Datenschnitt ausgegangen.

Das Dosierungsschema für die Expansionsphase der Studie wurde basierend auf Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aus der Dosisfindungsphase der Studie GCT3013-01 ausgewählt.

Die Expansionsphase der Studie GCT3013-01 gliedert sich in eine Screening-, eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase.

Gemäß Fachinformation erfolgt mit Tag 1 des ersten Behandlungszyklus die subkutane Verabreichung von Epcoritamab als Monotherapie in 28-tägigen Zyklen als dosissteigerndes Regime bis zu einer maximalen Dosis von 48 mg, inklusive einer Prophylaxe für CSR. Die Behandlung erfolgt bis Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Inakzeptables UE, mangelnde Compliance der teilnehmenden Person, Entscheidung des Sponsors, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung für die Behandlung, bestätigtes klinisches Fortschreiten der Krankheit, radiographisch erfasstes Fortschreiten der Krankheit. In regelmäßigen Visiten erfolgt die Erfassung der Daten für die Studienendpunkte. Nach Behandlungsabbruch erfolgt eine Nachbeobachtung der Endpunkte „Gesamtüberleben“ (bis Studienende oder Rücknahme der Einwilligungserklärung) und „Unerwünschte Ereignisse“ (bis 60 Tage nach Gabe der letzten Dosis; Sicherheits-Follow-up-Visite).

Für einen Einschluss in die aNHL-Kohorte der Studie wurden 219 Personen gescreent. Diese Zahl umfasst die Gesamtheit der aNHL-Kohorte der Studie; genaue Angaben, wie viele Personen mit einer DLBCL-Diagnose gescreent worden sind, sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Von den gescreenten Personen wurden 61 als „ungeeignet“ für die Studie eingestuft, einzelne Ausschlussgründe werden nicht aufgeführt. Eine weitere Person wurde vom Sponsor ausgeschlossen, weil sie erst 26 Tage zuvor eine systemische Chemotherapie abgeschlossen hatte. Die übrigen 157 Personen wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten alle mindestens eine Dosis Epcoritamab, davon 139 Personen mit DLBCL-Diagnose. Diese Population bildet sowohl

das FAS als auch die Sicherheitspopulation. Eine eindeutige ITT-Population ist aufgrund der fehlenden Angaben zu der Anzahl der gescreenten Patientinnen und Patienten mit DLBCL und zu den Ausschlussgründen gescreenter Personen nicht ableitbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das FAS als geeignete Studienpopulation betrachtet.

Die Rekrutierung für die Studie ist abgeschlossen, die Follow-up-Erhebungen dauern an.

Die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 30.06.2022 lag bei 4 Monaten und im Median erhielten die Patientinnen und Patienten 5 Behandlungszyklen.

Ein Abbruch der Studienmedikation erfolgte bei 97 Personen (70 %) am häufigsten aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung (53 %). Von den 71 Personen, die die Studie abgebrochen hatten, waren 61 Personen verstorben, das entspricht 44 % des FAS. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben wurde damit nicht erreicht, für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ liegen keine Angaben zur Beobachtungszeit vor.

Das Verzerrungspotential der Studie GCT3013-01 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch bewertet.

### **4.3 Mortalität**

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind lediglich deskriptiv, da es sich bei Studie GCT3013-01 um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe handelt.

Von 139 Personen des FAS waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.06.2022 46 % verstorben. Die geschätzte Überlebensrate zu 12 Monaten lag bei 58,3 % (95%-KI: [49,5; 66,2]). Zensierungsgründe wurden nicht angegeben.

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Epcoritamab auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

### **4.4 Morbidität**

Daten zu Morbiditätsendpunkten konnten aufgrund fehlender Patientenrelevanz oder geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden.

### **4.5 Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität konnten aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden.

### **4.6 Sicherheit**

Es werden keine Angaben zur Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt gemacht. Da die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 30.06.2022 bei 4 Monaten lag und die Nachbeobachtung bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfolgen sollte, wird davon ausgegangen, dass die mediane Beobachtungsdauer für UE bei mindestens 4 Monaten plus 60 Tagen lag. Eine Ausnahme bilden die SUE, welche auch noch nach dem letzten Sicherheits-Follow-up erfasst werden können, sofern sie als in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend eingeschätzt werden.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden. Der pU legt hier keine

zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Zum Datenschnitt vom 30.06.2022 sind bei 138 von 139 Personen (99 %) UE aufgetreten. Insgesamt hatten 66 % ein UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  und 64 % ein SUE. 15 Personen (11 %) brachen die Behandlung von Epcoritamab aufgrund von UE ab.

Unter den 3 präspezifizierten UESI trat das CRS am häufigsten auf; 68 Personen (49 %) waren davon betroffen, 40 davon (29 % der Gesamtpopulation) hatten ein schwerwiegendes CRS, aber lediglich 5 Personen (4 %) ein UE von einem Schweregrad  $\geq 3$ . Ein ICANS trat bei 9 Personen auf, 4 davon (3 %) hatten ein schwerwiegendes ICANS. Ein CTLS trat bei lediglich 2 Personen auf.

Weitere häufige Nebenwirkungen traten auf in den Systemorganklassen (SOC) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (aufgetreten bei 66 %; Preferred Terms (PT): „Fieber“, „Ermüdung“, „Reaktion an der Injektionsstelle“, „Periphere Ödeme“), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (aufgetreten bei 66 %; PT: „Diarrhö“, „Übelkeit“, „Abdominalschmerz“, „Obstipation“, „Erbrechen“), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (aufgetreten bei 50 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (aufgetreten bei 45 %; PT: „Neutropenie“, „Anämie“, „Thrombozytopenie“).

Die häufigsten schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) traten in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (30 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (22 %) auf.

Unter den SUE war das CRS das häufigste, gefolgt von der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (25 %).

Insgesamt schätzt die EMA das Sicherheitsprofil des CD20/CD3-bispezifischen Antikörpers Epcoritamab als erwartbar und, bei Beachtung von Hinweisen zum Monitoring und Management, die das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung und die Vortherapien der Zulassungspopulation berücksichtigen, als akzeptabel ein [7].

Da die mediane Behandlungsdauer zu den vorgelegten Datenschnitten bei nur ungefähr 4 Monaten liegt (mit einer Nachbeobachtung für die UE von 60 Tagen) und die Erfassung von möglicherweise später auftretenden SUE selektiv durch prüfärztliche Einschätzung erfolgt, können keine Aussagen zur Langzeitsicherheit getroffen werden.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden Vergleichs ist eine abschließende Bewertung der Sicherheit von Epcoritamab nicht möglich.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Epcoritamab ist zugelassen als Monotherapie 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 [2,3]. Die Nutzenbewertung von Epcoritamab basiert auf der Expansionsphase der zulassungs begründenden Studie GCT3013-01. Es handelt sich bei der Studie GCT3013-01 um eine multizentrische, internationale, offene, einarmige Phase-I/II-Studie bei erwachsenen Personen mit einem B-Zell-Lymphom mit limitierten therapeutischen Optionen; die Expansionsphase untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die Teilpopulation der Teilnehmenden mit einem r/r DLBCL betrachtet.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GCT3013-01*

<b>Studie GCT3013-01<sup>1)</sup> Darstellung der Ergebnisse</b>	<b>Epcoritamab N = 139<sup>2)</sup></b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	
Todesfälle, n (%)	64 (46,0)
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	18,5 [11,7; n. a.]
Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12 [95%-KI] <sup>3)</sup>	58,3 [49,5, 66,2]
<b>Sicherheit<sup>4)</sup></b>	
Unerwünschte Ereignisse	
UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3), n (%)	92 (66,2)
SUE, n (%)	89 (64,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	15 (10,8)

<sup>1)</sup> Expansionsphase, DLBCL-Kohorte. Datenschnitt vom 30.06.2022.

<sup>2)</sup> Entspricht dem FAS und der Sicherheitspopulation. Eine ITT-Population wurde nicht definiert, alle gescreenten Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten laut Studienbericht mindestens eine Dosis Epcoritamab.

<sup>3)</sup> Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt am Leben ist.

<sup>4)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **AbbVie Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Epcoritamab (Tepkinly), 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 [unveröffentlicht]. 05.10.2023.
2. **AbbVie Deutschland.** Tepkinly 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. Stand: 09.2023. [Zugriff: 24.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. **AbbVie Deutschland.** Tepkinly 48 mg Injektionslösung [online]. Stand: 09.2023. [Zugriff: 24.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. **Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al.** Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489-2496.
5. **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):3059-3068.
6. **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):2767-2778.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Tepkinly: European public assessment report EMEA/H/C/005985/0000 [online]. 20.07.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.10.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepkiny-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepkiny-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. **Genmab.** A phase 1/2, open-label, dose-escalation trial of GEN3013 in patients with relapsed, progressive or refractory B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-01); Analysen [unveröffentlicht]. 30.06.2022.
9. **Genmab.** A phase 1/2, open-label, dose-escalation trial of GEN3013 in patients with relapsed, progressive or refractory B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-01); clinical study protocol; version 12.0 [unveröffentlicht]. 09.05.2023.
10. **Genmab.** A phase 1/2, open-label, dose-escalation trial of GEN3013 in patients with relapsed, progressive or refractory B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-01); clinical study report; primary analysis of dose escalation part [unveröffentlicht]. 03.10.2023.
11. **Genmab.** A phase 1/2, open-label, dose-escalation trial of GEN3013 in patients with relapsed, progressive or refractory B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-01); primary clinical study report (expansion part – aNHL cohort) [unveröffentlicht]. 11.08.2022.
12. **Genmab.** A phase 1/2, open-label, dose-escalation trial of GEN3013 in patients with relapsed, progressive or refractory B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-01); statistical analysis plan; version 1.0 [unveröffentlicht]. 17.03.2022.
13. **Genmab.** A phase 3 trial of epcoritamab vs investigator's choice chemotherapy in R/R DLBCL (EPCORE DLBCL-1) [online]. NCT04628494. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.08.2023. [Zugriff: 12.12.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04628494>.

14. **Genmab.** A randomized, open-label, phase 3 trial of epcoritamab vs investigator's choice chemotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-05); clinical study protocol; version 6.0 [unveröffentlicht]. 09.06.2023.
15. **Genmab.** A randomized, open-label, phase 3 trial of epcoritamab vs investigator's choice chemotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; epcoritamab (GCT3013-05); statistical analysis plan; version 3.0 [unveröffentlicht]. 31.01.2023.
16. **Lee DW, Santomasso 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):625-638.
17. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-2390.

## Anhang

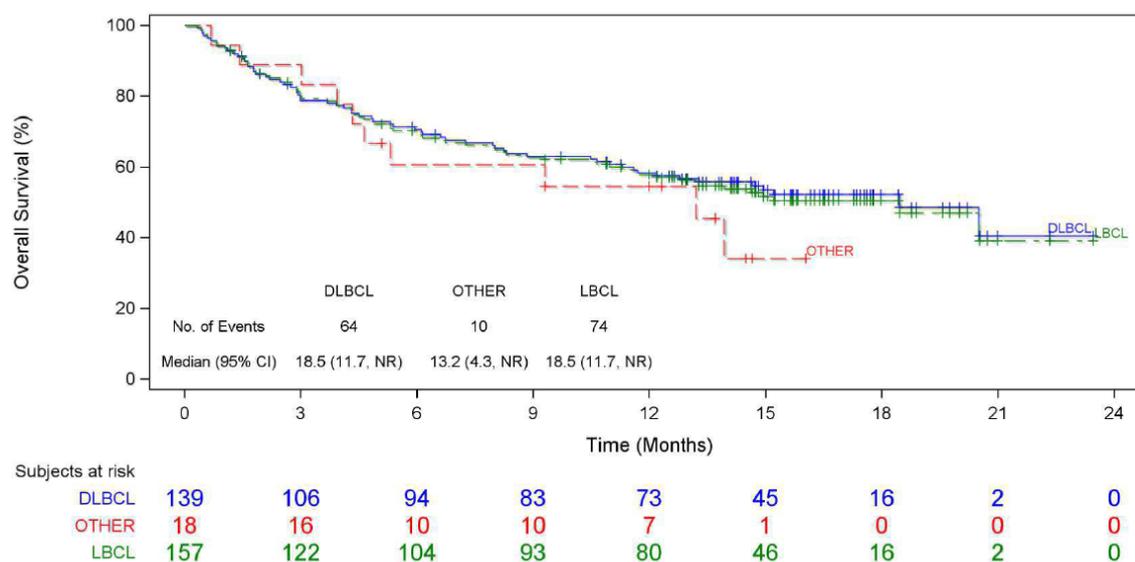
In Tabelle 17 sind die Ergebnisse des primären Endpunkts Gesamtansprechrates dargestellt. Da der Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft wird, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

*Tabelle 17: Gesamtansprechrates (ORR) gemäß Bewertung durch IRC nach Lugano-Kriterien (ergänzend dargestellt); Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, DLBCL-Kohorte, Datenschnitte vom 30.06.2022 und 21.04.2023, FAS*

Studie GCT3013 Gesamtansprechrates (ORR)	DS: 30.06.2022	DS: 21.04.2023
	N = 139	N = 139
Gesamtansprechrates (CR + PR), n (%) [95%-KI] <sup>1)</sup>	86 (61,9) [53,3; 70,0]	86 (61,9) [53,3; 70,0]
<i>Bestes Ansprechen, n (%)</i>		
CR	54 (38,8)	56 (40,3)
PR	32 (23,0)	30 (21,6)

<sup>1)</sup> 95%-KI basiert auf der Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrates; PR: Partielles Ansprechen.



*Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, Datenschnitt vom 30.06.2022 (Quelle: Analysen des pU [8])<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist nur die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit DLBCL.

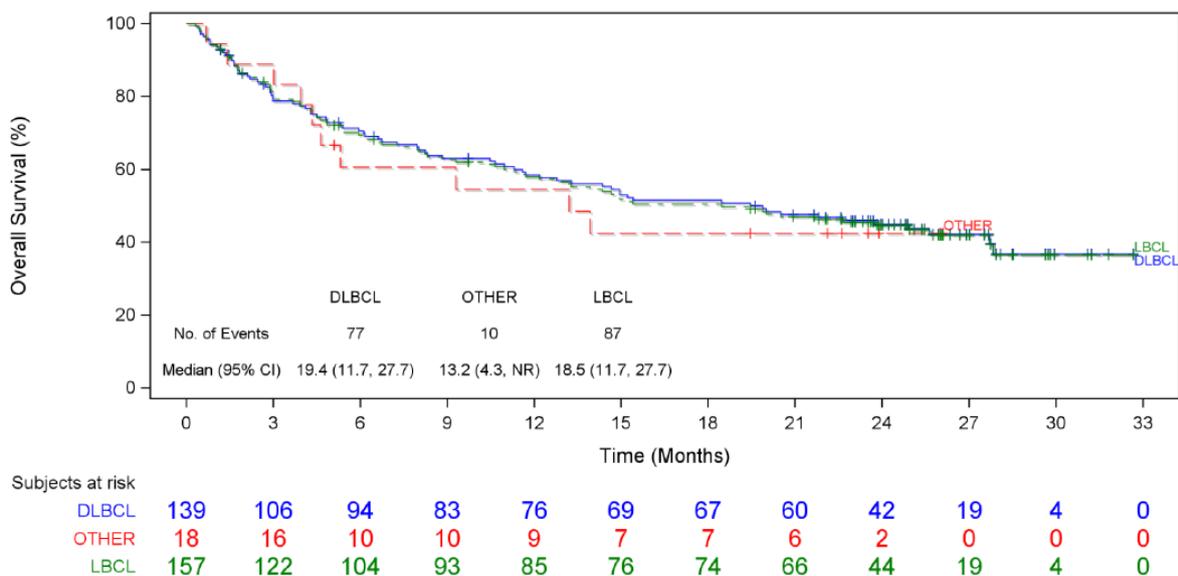


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie GCT3013-01 – Expansionsphase, Datenschnitt vom 21.04.2023 (ergänzend dargestellt; Quelle: Dossier des pU [1])<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist nur die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit DLBCL.