

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

*Glofitamab (COLUMVI®) in Kombination mit  
Gemcitabin und Oxaliplatin*

Roche Pharma AG

### **Modul 4A**

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder  
refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom,  
das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not  
otherwise specified), die nicht für eine autologe  
Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik .....	17
4.2.1 Fragestellung .....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	43
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	45
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	46
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	48
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	57
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	58
4.3.1.3.1 Mortalität.....	60
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT .....	60
4.3.1.3.2 Morbidität.....	67

4.3.1.3.2.1	Scheitern des kurativen Therapieansatzes – RCT .....	67
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – RCT .....	72
4.3.1.3.2.3	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)– RCT.....	76
4.3.1.3.2.4	EQ-5D VAS – RCT.....	81
4.3.1.3.3	Lebensqualität .....	84
4.3.1.3.3.1	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT .....	84
4.3.1.3.3.2	FACT- LymS – RCT .....	88
4.3.1.3.4	Verträglichkeit – RCT.....	91
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	103
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	105
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	106
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	106
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	106
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	106
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	107
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	107
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	110
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	110
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	110
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	110
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	110
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	111
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	112
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	113
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	113
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	113
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	113
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	114
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	114
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	114
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	115
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	116
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	116
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	116
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	122
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	123
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	123
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	123
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	124

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	124
4.6	Referenzliste.....	126
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>130</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>134</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>136</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>137</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>140</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>170</b>
<b>Anhang 4-G</b>	<b>: Analyseergebnisse und Abbildungen .....</b>	<b>189</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	20
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – STARGLO .....	51
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-13: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus STARGLO.....	59
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben aus STARGLO .....	63
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben aus STARGLO .....	63
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus STARGLO – ITT-Population .....	64
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO.....	67
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO .....	68
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO – ITT-Population.....	68
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO – Ereigniszahlen - ITT-Population .....	69

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben aus STARGLO .....	72
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus STARGLO .....	73
Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus STARGLO – ITT-Population.....	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	76
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in STARGLO .....	77
Tabelle 4-26: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Rücklaufquoten in STARGLO.....	77
Tabelle 4-27: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus STARGLO – ITT-Population.....	78
Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	81
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS aus STARGLO .....	82
Tabelle 4-30: Tabelle 4 29:EQ-5D VAS – Rücklaufquoten in STARGLO.....	82
Tabelle 4-31: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus STARGLO – ITT-Population .....	83
Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) .....	84
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus STARGLO .....	85
Tabelle 4-34: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Rücklaufquoten aus STARGLO .....	85
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in STARGLO – ITT-Population .....	86
Tabelle 4-36: Operationalisierung von FACT-LymS .....	88
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS aus STARGLO .....	89
Tabelle 4-38:FACT-LymS – Rücklaufquoten aus STARGLO.....	89
Tabelle 4-39: Ergebnisse für FACT-LymS aus STARGLO – ITT-Population .....	90
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit .....	91
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus STARGLO .....	94
Tabelle 4-42: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit aus STARGLO – Verträglichkeitspopulation .....	94
Tabelle 4-43: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit aus STARGLO – Verträglichkeitspopulation .....	98
Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	104
Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	104

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	107
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	107
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	108
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	111
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	111
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	112
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	114
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-57: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Mortalität, Morbidität) – 2L DLBCL .....	117
Tabelle 4-58: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Mortalität, Morbidität) – 3L+ DLBCL.....	118
Tabelle 4-59: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität) – 2L DLBCL .....	118
Tabelle 4-60 Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität) – 3L+ DLBCL .....	119
Tabelle 4-61: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte – 2L DLBCL .....	120
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse von Glofit-GemOx für die Verträglichkeitsendpunkte – 3L+ DLBCL.....	121
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	123
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für STARGLO.....	141
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STARGLO .....	171

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Abbildung 4-2: Studienschema – randomisierte Patienten .....	54
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben von 2L DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt: 16. Februar 2024) .....	65
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben von 3L+ DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt: 16. Februar 2024) .....	66
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für EFS-EOT beurteilt durch IRC von 2L DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt: 16. Februar 2024).....	70
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für EFS-EOT beurteilt durch IRC von 3L+ DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt 16. Februar 2024).....	71
Abbildung 4-7: Kaplan Meier Kurve für progressionsfreies Überleben beurteilt durch IRC von 2L DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt 16. Februar 2024) .....	74
Abbildung 4-8: Kaplan Meier Kurve für progressionsfreies Überleben beurteilt durch IRC von 3L+ DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt 16. Februar 2024).....	75
Abbildung 4-9: Patientenfluss STARGLO Studie (Datenschnitt: 16. Februar 2024).....	169

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).*

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2L	Zweite Therapielinie
3L+	Dritte und spätere Therapielinie
AEGT	Adverse Event Group Terms
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	komplette Remission (Complete response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DOCR	Dauer der kompletten Remission (Duration of complete response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EFS-EOT	Am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben (Event free survival-end of treatment)
EG	Europäische Gemeinschaft

EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC-QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Center B-cell
ggf.	Gegebenenfalls
Glofit-GemOx	Glofitamab in Kombination mit Gemcitabine und Oxaliplatin
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
i. d. R.	In der Regel
INV	Prüfarzt (Investigator)
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
ITT	Intention to treat
IxRS	Interaktives (Voice/Web) Response System (Interactive voice or web-based response system)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
Min	Minimum

ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MTC	Mixed treatment comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NALT	Neue anti-Lymphomtherapie
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NOS	nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PK	Pharmakokinetik
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab
PR	Partielle Remission (Partial response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported outcome)
PT	Preferred term
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
R/R	Rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class
STIAMP	Suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab, Lenalidomid
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma), das nicht anderweitig spezifiziert ist (NOS, Not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (SZT) geeignet sind, erfolgt für den Teil dieser Patienten, die für eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie geeignet sind, mit kurativer Intention. Für den anderen Teil dieser Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, stehen inzwischen zwar vielversprechende Behandlungsoptionen zur Verfügung, aber dennoch besteht hier ein hoher ungedeckter Bedarf für potentiell kurative Behandlungsoptionen. Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (Glofit-GemOx) ermöglicht nun erstmalig auch für diese Patienten eine Therapie mit kurativer Intention.

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (operationalisiert durch das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben [EFS-EOT, Event free survival-end of treatment]) ist deshalb ein patientenrelevanter Endpunkt. Glofit-GemOx besitzt sowohl für Patienten in der zweiten Therapielinie (2L) als auch in der dritten und späteren Therapielinien (3L+) einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Reduktion des Risikos des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes. Mit Glofit-GemOx steht damit eine neue und potentiell kurative Therapie zur Verfügung.

#### Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Glofitamab (COLUMVI®) in Kombination mit Gemcitabine plus Oxaliplatin (GemOx) zur Behandlung erwachsener Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in folgenden Patientenpopulationen:

- 2L DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind ,
- 2L DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind?

#### Datenquellen

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern sowie der Suche auf der Internetseite des G-BA konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprechen. Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT, Randomized controlled trial) STARGLO stellt jedoch die bestverfügbare Evidenz dar. Da die

Studie STARGLO zudem Grundlage für die Zulassung war, werden die Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Eine separate Darstellung der Populationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL aufgeteilt nach CAR-T-ja/nein ist aufgrund des Nichtvorliegens von etablierten und akzeptierten Kriterien nicht möglich.

Im vorliegenden Dossier werden deshalb folgende Teilpopulationen dargestellt:

- Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie (2L DLBCL) und
- Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien (3L+ DLBCL).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), das nicht anderweitig spezifiziert ist (NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (SZT) geeignet sind.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Glofitamab in Kombination mit Gemcitabine plus Oxaliplatin gemäß Fachinformation (Glofit-GemOx)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	2L DLBCL CAR-T-ja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axicabtagen ciloleucel <i>oder</i></li> <li>• Lisocabtagen-Maraleucel</li> </ul> 2L DLBCL CAR-T-nein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) <i>oder</i></li> <li>• Tafasitamab - Lenalidomid (Tafa-Len)</li> </ul> 3L+ DLBCL CAR-T-ja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axicabtagen ciloleucel <i>oder</i></li> <li>• Lisocabtagen-Maraleucel <i>oder</i></li> <li>• Tisagenlecleucel</li> </ul> 3L+ DLBCL CAR-T-nein:	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.

		Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epcoritamab <i>oder</i></li> <li>• Glofitamab (Monotherapie) <i>oder</i></li> <li>• Loncastuximab tesirin <i>oder</i></li> <li>• Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) <i>oder</i></li> <li>• Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)</li> </ul>		
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; NOS: nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified); Pola-BR: Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid				

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts nach den Vorgaben der Verfahrensordnung. Die Studie STARGLO erfüllt die Anforderung für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Mit Glofit-GemOx steht für diese Patienten nun erstmals auch ab der 2L eine Behandlung mit kurativem Potential zur Verfügung.

Während das mediane **Gesamtüberleben** (OS) unter Glofit-GemOx zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei den Patienten mit 2L DLBCL noch nicht erreicht war, lag es unter Rituximab (R)-GemOx bei 15,7 Monaten. Das Sterberisiko ist im Glofit-GemOx- gegenüber dem R-GemOx-Arm um 33 % verringert. Bei den Patienten mit 3L+ DLBCL verdreifacht Glofit-GemOx das mediane **OS** nahezu (von 6,7 auf 18,3 Monate) und reduziert das Sterberisiko statistisch signifikant um 44 %.

Bei Therapien mit kurativer Intention ist das Erreichen einer **kompletten Remission (CR)** zu Behandlungsende der erste Schritt zum Erreichen des Zustands einer potentiellen Kuration. Bei den Patienten mit 2L DLBCL verdreifacht Glofit-GemOx diese Zeit im Zustand einer potentiellen Kuration (von 5,1 auf 15,8 Monate) und reduziert das Risiko des **Scheiterns des kurativen Therapieansatzes** (operationalisiert als EFS-EOT) statistisch signifikant um 63 %. Bei den Patienten mit 3L+ DLBCL wird die Zeit der potentiellen Kuration durch Glofit-GemOx mehr als vervierfacht (von 2,1 auf 9,1 Monate) sowie das Risiko des **Scheiterns des kurativen Therapieansatzes** statistisch signifikant um 59 % reduziert.

Das **progressionsfreie Überleben (PFS)** wird durch Glofit-GemOx bei den Patienten mit 2L DLBCL mehr als verdreifacht (von 5,6 auf 20,4 Monate) und das Risiko einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden statistisch signifikant um 59 % reduziert. Bei den Patienten mit 3L+ DLBCL vervierfacht Glofit-GemOx das **PFS** (von 2,0 auf 9,2 Monate) mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden um 61 %.

In der Gesamtschau zeigen sich bei den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität (**European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ C30) [Symptomskalen]** und **European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)**) sowie der Lebensqualität (**EORTC-QLQ C30 [Funktionsskalen]** und **Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala (FACT-LymS)**) bei den Patienten mit 2L und 3L+ DLBCL keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Kontext der kurativen Therapiesituation und der Schwere der Erkrankung zeigt Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx sowohl bei den Patienten mit 2L DLBCL als auch mit 3L+ DLBCL trotz aufgetretener statistisch signifikanter Nachteile der **Verträglichkeit** ein insgesamt akzeptables und beherrschbares Nebenwirkungsprofil.

Glofit-GemOx zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirksamkeit bei einer akzeptablen Verträglichkeit im Vergleich zu R-GemOx.

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

Glofit-Gemox hat für R/R DLBCL NOS-Patienten gegenüber R-GemOx, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind, einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und das PFS. Bei der Teilpopulation der Patienten mit 3L+ DLBCL zeigt sich darüberhinaus ein beträchtlicher Zusatznutzen im OS. Die Lebensqualität ist unter Glofit-GemOx vergleichbar mit R-GemOx. Die Verträglichkeit ist trotz der statistisch signifikanten Nachteile im Kontext der kurativen Therapiesituation und der Schwere der Erkrankung akzeptabel. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis. Aufgrund des dynamischen Therapieumfeldes entspricht die in der Studie STARGLO verwendete Vergleichstherapie R-GemOx formal nicht den aktuellen Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA im Anwendungsgebiet. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz Vorliegen eines faktischen Zusatznutzens ein solcher nicht beansprucht.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Welchen Zusatznutzen hat Glofit-GemOx zur Behandlung erwachsener Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in folgenden Patientenpopulationen:

- 2L DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 2L DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind?

Die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulationen erfolgt auf Basis der Phase III Zulassungsstudie STARGLO (GO41944).

**Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfassen die für die Fragestellungen relevanten Patientenpopulationen erwachsene Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind.

**Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Glofit-GemOx gemäß den Angaben der Fachinformation.

**Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Therapielinie und der Eignung des Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie lautet wie folgt:

- 2L DLBCL CAR-T-ja:
  - Axicabtagen ciloleucel *oder*
  - Lisocabtagen maraleucel
- 2L DLBCL CAR-T-nein:
  - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) *oder*
  - Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)
- 3L+ DLBCL CAR-T-ja: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
  - Axicabtagen ciloleucel *oder*
  - Lisocabtagen-Maraleucel *oder*
  - Tisagenlecleucel
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
  - Epcoritamab *oder*
  - Glofitamab Monotherapie *oder*
  - Loncastuximab tesirin *oder*
  - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) *oder*
  - Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)

## Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

### *Mortalität*

- Gesamtüberleben

### *Morbidität*

- Scheitern des kurativen Therapieansatzes
- Progressionsfreies Überleben
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
- EQ-5D-VAS

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
- FACT-LymS

### *Verträglichkeit*

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

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

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

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

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), das nicht anderweitig spezifiziert ist (NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (SZT) geeignet sind.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Glofitamab in Kombination mit Gemcitabine plus Oxaliplatin gemäß Fachinformation (Glofit-GemOx)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	<p>2L DLBCL CAR-T-ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axicabtagen ciloleucel <i>oder</i></li> <li>• Lisocabtagen-Maraleucel</li> </ul> <p>2L DLBCL CAR-T-nein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) <i>oder</i></li> <li>• Tafasitamab - Lenalidomid (Tafa-Len)</li> </ul> <p>3L+ DLBCL CAR-T-ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axicabtagen ciloleucel <i>oder</i></li> <li>• Lisocabtagen-Maraleucel <i>oder</i></li> <li>• Tisagenlecleucel</li> </ul> <p>3L+ DLBCL CAR-T-nein:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epcoritamab <i>oder</i></li> <li>• Glofitamab (Monotherapie) <i>oder</i></li> <li>• Loncastuximab tesirin <i>oder</i></li> <li>• Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) <i>oder</i></li> <li>• Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)</li> </ul>	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.

		genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.		
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; NOS: nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified); Pola-BR: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Glofit-GemOx in der Indikation erwachsene Patienten mit 2L DLBCL oder 3L+ DLBCL zu identifizieren, wurde am 11. März 2025 eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 (1) verwendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden am 11. März 2025 entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), CTIS, Clinical Data Suchportal der europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency [EMA clinical Data]) und das Arzneimittel-Informationssystem AMIS nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Glofit-GemOx im Anwendungsgebiet durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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

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

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

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Website des G-BA wurde am 11. März 2025 eine Suche nach Einträgen zu bereits identifizierten Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA wurden gesichtet und auf ihre Relevanz geprüft. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie*

---

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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Treffer der bibliographischen Literatursuche sowie der Suche in Studienregistern von zwei Personen unabhängig selektiert. Diskrepanzen zur Einschätzung der Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge zwischen den beiden Begutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Entscheidungen wurden auf Basis der in Tabelle 4-2 dargestellten Kriterien getroffen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Die Methodik entspricht dem oben beschriebenen Vorgehen.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

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

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

---

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

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

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

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien entspricht den oben beschriebenen Vorgaben für RCT.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

#### **Patientencharakteristika**

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie STARGLO zu Beginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demographische Charakteristika
  - Alter
  - Geschlecht
  - Ethnizität
  - Ethnische Zugehörigkeit
  - Gewicht
  - Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)

- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Eastern Cooperative Oncology Group -Performance Status (ECOG-PS)
  - Rezidiv/refraktär innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie
  - Refraktär oder rezidiviert zur vorhergehenden Therapie
  - Ann-Arbor Klassifizierung
  - Vorherige autologe SZT
  - Double-expressor lymphoma
  - Bulky Disease
  - Cell of Origin
  - Anzahl der Risikofaktoren für Internationalen Prognostischer Index (IPI)
  - Vorherige CAR-T Therapie

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der Studie STARGLO:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
  - Progressionsfreies Überleben
  - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
  - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
  - FACT-LymS
- Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist eine Verlängerung des Überlebens ein bedeutsames Therapieziel in der Behandlung onkologischer Erkrankungen und patientenrelevant (2). Zudem empfehlen sowohl der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA, als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung des OS als Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (3, 4).

Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar (5, 6). Die Validität von OS ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Das OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jedweder Ursache.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgt jeweils in den Unterkapiteln von Kapitel 4.3.2.3.

### ***Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Morbidity)***

Die Therapie des DLBCL erfolgt mit einer kurativen Intention. Kommt es zu einem Scheitern der Therapie stellt dies für Patienten eine schwere psychische und physische Belastung dar und macht die Gabe von belastenden Folgetherapien notwendig, die mit einer verringerten Chance auf Heilung einhergeht (7). Daher gilt das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, abgebildet durch EFS-EOT als patientenrelevanter Endpunkt (8).

Die Beurteilung der Einzelkomponenten des Scheitern des kurativen Therapieansatzes erfolgte unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome und kann als valide angesehen werden (8).

Das EFS-EOT ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende oder (3) Tod jedweder Ursache. Bei gleichzeitig auftretenden Ereignissen wird die oben genannte Reihenfolge bei der Priorisierung der Ereignisbeschreibung angewendet.

### ***Progressionsfreies Überleben (Morbidity)***

Kommt es zu einer Tumorprogression oder zu einem Rezidiv, hat dies für den betroffenen Patienten schwerwiegende Konsequenzen. Dazu gehören eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, eine erhöhte psychische Belastung, die sich als Progredienzangst (reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht vor dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung) zeigen kann, sowie die Konsequenzen, die mit einer Folgetherapie assoziiert sind (9–12). Eine Verzögerung der mit dieser Progression verbundenen Konsequenzen stellt für Patienten einen

wahrnehmbaren Vorteil dar. Zudem konnte eine Korrelation zwischen einem verlängerten PFS und einem längeren OS nachgewiesen werden (13). Auch Zulassungsbehörden sehen im onkologischen Therapiefeld den Endpunkt PFS als relevant an (4, 14).

Das PFS wird anhand der Lugano-Kriterien erhoben. Damit ist der Endpunkt als valide zu erachten (15).

Das PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: (1) Progress oder Rezidiv, (2) Tod jedweder Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgt basierend auf Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Computertomographie (CT) und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (15).

### ***EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Morbidität)***

Per Definition gilt die Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant (16, 17). Sie wird anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (17).

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (18, 19). Der in STARGLO gewählte Schwellenwert von 10 Punkten zur Abbildung der EORTC QLQ-C30-Responder ist in klinischen Studien etabliert und vom G-BA anerkannt (20). Daher wird das Messinstrument als valide eingestuft.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen Subskalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und fünf Single-Item Skalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC QLQ-Scoring Manual zugeordnet (21). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0–100 Punkten. Bei den Symptomskalen repräsentieren hohe Punktskalen eine hohe Symptombelastung des Patienten.

### ***EQ-5D VAS (Morbidität)***

Per Definition gilt die Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant (16, 17). Sie wird in STARGLO anhand des EQ-5D VAS operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (17).

Der EQ-5D VAS ist ein zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes etablierter Fragebogen. Die Erfassung erfolgte nach Studienmethodik und ist als valide anzusehen. Das Responsekriterium von 15 Punkten entspricht der vom IQWiG geforderten 15 % klinischen Relevanzschwelle (2). Daher wird sowohl das Messinstrument als auch das verwendete Responsekriterium als valide eingestuft.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (22). Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (23, 24) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25).

### ***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Lebensqualität)***

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant (16, 17). Sie wird in u. a. anhand des EORTC QLQ-C30 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (2, 17).

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist standardisiert, validiert und zählt in der Onkologie zu den am häufigsten verwendeten Fragebögen zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität (18, 26). Der in STARGLO gewählte Schwellenwert von 10 Punkten zur Abbildung der EORTC QLQ-C30-Responder ist in klinischen Studien etabliert und vom G-BA anerkannt (20).

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen Subskalen abgeleitet werden: Fünf Funktionsskalen (Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden der Lebensqualität zugeordnet. Drei Multi-Item Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Single-Item Skalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) gehören zu den Symptomskalen. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC QLQ-Scoring Manual zugeordnet (21). Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0–100 Punkten.

Für die Gesamtlebensqualität und für die funktionalen Skalen repräsentieren hohe Punktzahlen die bestmögliche Lebensqualität bzw. eine funktionale Kompetenz des Patienten.

### ***Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala (Lebensqualität)***

Per Definition gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant. Sie wird in STARGLO u. a. anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala (FACT-Lym) adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (17).

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der Subskala FACT-LymS des FACT-Lym-Fragebogen (Version 4). Der FACT-Lym ist eine krankheitsspezifische Variante des FACT-Fragebogens. Er wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von

Lymphom-Patienten entwickelt und 2013 in einer Studie an Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom validiert (27). Der FACT-Lym beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0–4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität (FACT-LymS; Bereich 0–60 Punkte).

Der FACT ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung am weitesten verbreitet (26). Das Responsekriterium von 9 Punkten entspricht der vom IQWiG geforderten 15 % klinischen Relevanzschwelle (2). Daher wird sowohl das Messinstrument als auch das verwendete Responsekriterium als valide eingestuft.

### ***Verträglichkeit***

Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Medizinisch und für den Patienten bedeutsame Verträglichkeitsendpunkte umfassen unerwünschte Ereignisse (UE) höherer Schweregrade (UE  $\geq$  Grad 3 NCI-CTCAE [National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen.

Alle UE werden durch den Prüfarzt (INV, Investigator) bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (v5.0) Grad und der Kausalität eingestuft.

Die Verträglichkeit wird anhand verschiedener UE-Analysen bewertet. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Die Darstellung allgemeiner, patientenrelevanter und therapeutisch bedeutsamer UE erlaubt eine möglichst umfassende Charakterisierung der Verträglichkeit von Glofit-GemOx im vorliegendem Vergleich mit R-GemOx.

### ***Generelle Verträglichkeit***

Die generelle Verträglichkeit wird mit folgenden Endpunkten dargestellt:

- Patienten mit UE jeglichen Grades
- Patienten mit UE  $\geq$  Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 4

- Patienten mit UE Grad 5
  - Patienten mit SUE
  - Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE

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

### *Spezifische Verträglichkeit*

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

#### AESI – Glofitamab

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, Cytokine release syndrome) (Grad  $\geq 2$  nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy [ASTCT])
- Neurologische Ereignisse (Grad  $\geq 2$ )
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose
- Febrile Neutropenie (Grad  $\geq 3$ )
- Aspartat-Aminotransferase (AST)-, Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad  $\geq 2$ )
- Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Grad  $\geq 2$ )
- Tumor Flare-Reaktion (Grad  $\geq 2$ )
- Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankungen (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)
- Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)

#### AESI – Obinutuzumab

- Sekundäre Malignome
- Schwerwiegende Infektionen
- Schwerwiegende Neutropenie
- Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion

#### AESI – Glofitamab und Obinutuzumab

- Tumor-Lyse-Syndrom

Für detaillierte Informationen zur Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der generellen und spezifischen Verträglichkeit wird auf Abschnitt 4.3.1.3.4 verwiesen.

## **Analysepopulation**

### ***Intention to treat (ITT) Population***

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf der Intention to treat (ITT)-Population durchgeführt. Die Studienteilnehmer werden gemäß der zugeteilten Studienmedikation gruppiert. Die auf der ITT-Population durchgeführten Analysen beinhalten somit alle randomisierten Patienten unabhängig von der Verabreichung der zugeteilten Therapie.

### ***Verträglichkeitspopulation***

Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte werden auf der Verträglichkeitspopulation durchgeführt. Die Studienteilnehmer werden gemäß der tatsächlich verabreichten Studienmedikation gruppiert. Die auf der Verträglichkeitspopulation durchgeführten Analysen beinhalten somit alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben.

## **Statistische Analyse**

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurde zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch der bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor Ergebnis vorheriger systemischer Behandlungen (rezidiert vs. refraktär) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

### ***Time-to-Event-Analysen***

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen.

### ***Analyse binärer Endpunkte***

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (2). Diese Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt.

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Die statistischen Auswertungen wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozeduren PROC FREQ, PROC GENMOD und PROC LOGISTIC durchgeführt.

### ***Analyse patientenberichteter Endpunkte***

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte (PRO, Patient-reported outcome) wurden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen (siehe oben) auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID, Minimal important difference) dargestellt.

Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots) und mittels Mixed effect model with repeated measures (MMRM) untersucht.

### ***Analyse von Verträglichkeitsendpunkten***

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden mit TTE-Analysen ausgewertet (siehe oben). Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wurde. Demgegenüber zählt der Studienbericht jedes Ereignis grundsätzlich nur in der höchsten Schwereklasse.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

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

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

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

---

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

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

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

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

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

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

---

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
STARGLO	ja	ja	laufend	Datenschnitte: 29. März 2023 16. Februar 2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glofit-GemOx</li> <li>• R-GemOx</li> </ul>
Abkürzungen: Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					

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

Stand der Informationen: 11. März 2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

In der STARGLO wird das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2) nicht abgebildet. Die Zulassungsstudie stellt jedoch die bestverfügbare Evidenz für Glofit-GemOx im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Daher wird STARGLO im Verlauf des Dossiers dargestellt.

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

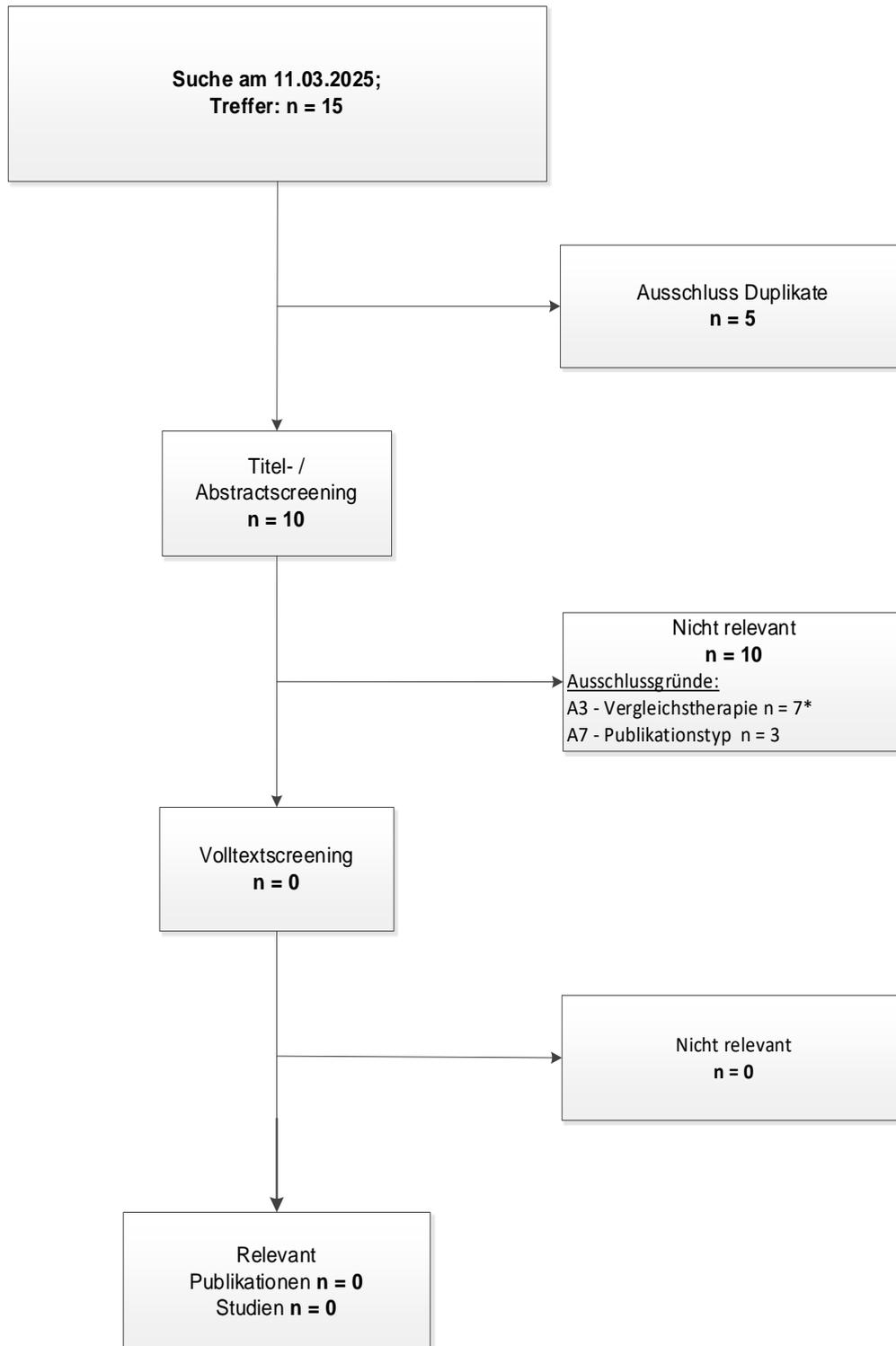


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

\*Bei der Publikationen von Abramson et al. 2024, die aufgrund von Ausschlussgrund 3 (unpassende Vergleichstherapie) ausgeschlossen wurde, handelt es sich um die Publikation zur Studie STARGLO

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 11. März 2025 in den Datenbanken Cochrane, EMBASE und Medline durchgeführt. Die zugehörigen Suchstrategien wurden in Anhang 4-A dokumentiert. Nach Ausschluss der Dubletten wurden die in 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Es konnten keine relevanten Treffer identifiziert werden. Sieben Publikationen wurde aufgrund unpassender Vergleichstherapie (A3) ausgeschlossen. Dabei handelt es sich unter anderem um die Publikation von Abramson et al. 2024 zur Studie STARGLO.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die Studie STARGLO erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2). Da es sich bei der Zulassungsstudie jedoch um die bestverfügbare Evidenz für Glofitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt, wird STARGLO im Verlauf des Dossiers dargestellt.</p>				

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Glofit-GemOx wurde am 11. März 2025 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP und CTIS durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Anhand der Selektion konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Die Studie STARGLO erfüllt das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2) nicht und wurde daher im Rahmen der Selektion nicht identifiziert.

Über die Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA sowie im AMIce ([https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/\\_node.html](https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html)) fanden sich darüber hinaus keine relevanten Treffer.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information aus Tabelle 4-5 ist der 11. März 2025 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP, CTIS).

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Internetseite des G-BA wurde am 11. März 2025 zu Glofit-GemOx durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Studie STARGLO erfüllt nicht das Einschlusskriterium E3 (Tabelle 4-2). Da es sich bei der Zulassungsstudie jedoch um die bestverfügbare Evidenz für Glofitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt, werden die Ergebnisse der Studie STARGLO im Rahmen des Dossiers dargestellt.</p>						

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern sowie der Suche auf der Internetseite des G-BA konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprechen. Die RCT STARGLO stellt jedoch die bestverfügbare

Evidenz dar. Da die Studie STARGLO zudem Grundlage für die Zulassung war, werden die Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Eine separate Darstellung der Populationen 2L DLBCL und 3L+ DLBCL aufgeteilt nach CAR-T-ja/nein ist aufgrund des Nichtvorliegens von etablierten und akzeptierten Kriterien nicht möglich.

Im vorliegenden Dossier werden deshalb folgende Teilpopulationen dargestellt:

- Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie (2L DLBCL) und
- Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien (3L+ DLBCL).

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
STARGLO	RCT, offen, kontrolliert, multizentrisch Phase III Studie	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL NOS	Glofit-GemOx (n = 183) R-GemOx (n = 91)	<p><b>Behandlung:</b> <u>Glofit-GemOx-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit einer Einmaldosis Obinutuzumab an Tag 1, Zyklus 1</li> <li>• 8 Zyklen (à 21 Tage) Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin gefolgt von 4 Zyklen Glofitamab Monotherapie</li> </ul> <p><u>R-GemOx-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 Zyklen (à 21 Tage) Rituximab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin</li> </ul> <p><u>Ende der Studie:</u> Voraussichtlich 5 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten (Studie ist aktuell fortlaufend)</p> <p><b>Datenschnitte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29. März 2023 (präspezifizierte Zwischenanalyse)</li> <li>• 16. Februar 2024</li> </ul>	<p><b>Ort:</b> 62 Studienzentren in 13 Ländern: Frankreich (5), Polen (5), Spanien (5), Vereinigtes Königreich (5), Dänemark (2), Deutschland (3), Belgien (2), Schweiz (2), Vereinigte Staaten (10), China (8), Südkorea (6), Australien (6), Taiwan (3)</p> <p><b>Zeitraum:</b> <u>Einschluss des ersten Patienten:</u> 23. Februar 2021</p> <p><u>Studienende:</u> noch laufend</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> <p><u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• DOCR</li> <li>• TTD von PRO</li> <li>• Symptomatik</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
<p>Abkürzungen: CR: komplette Remission (Complete response); DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); DOCR: Dauer der kompletten Remission (Duration of complete response); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported outcome); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); R/R: Rezidiert/refraktär; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung (Time to deterioration)</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Glofit-GemOx	R-GemOx	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
STARGLO	<p><b>Zyklus 1</b></p> <p><u>Tag 1:</u> Vorbehandlung mit Obinutuzumab 1 000 mg i.v.</p> <p><u>Tag 2:</u> Gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p>Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p><u>Tag 8:</u> Glofitamab 2,5 mg i.v.</p> <p><u>Tag 15:</u> Glofitamab 10 mg i.v.</p> <p><b>Zyklen 2–8</b></p> <p><u>Tag 1:</u> Glofitamab 30 mg i.v.</p> <p>Gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p>Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p><b>Zyklen 9–12</b></p> <p><u>Tag 1:</u> Glofitamab 30 mg i.v.</p>	<p><b>Zyklus 1</b></p> <p><u>Tag 1:</u> Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p><u>Tag 2:</u> Gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p>Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p><b>Zyklen 2–8</b></p> <p><u>Tag 1:</u> Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p>Gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p> <p>Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.</p>	<p><b>Prämedikation Glofitamab:</b> Paracetamol (500–1 000 mg i.v. oder oral) und Antihistaminikum bspw. Diphenhydramin (50 mg i.v. oder oral) in allen Behandlungszyklen sowie Dexamethason (20 mg i.v.) in den Zyklen 1–3. Bei Patienten mit CRS bei vorangegangenen Glofitamab-Infusionen soll die Prämedikation mit Dexamethason fortgeführt werden.</p> <p><b>Prämedikation Rituximab:</b> Paracetamol (z. B. 650–1000 mg) und Antihistaminikum (bspw. Diphenhydramin Hydrochlorid 50–100 mg) vor jeder Rituximab-Infusion. Methylprednisolon 80 mg i.v. oder Dexamethason 20 mg i.v. oder Prednison/ Prednisolon 100 mg sind nach Ermessen des INVes zulässig. Bei Patienten ohne infusionsbedingte Reaktionen kann die Prämedikation entfallen.</p> <p><b>CRS</b> Falls indiziert kann Tocilizumab verabreicht werden.</p>
<p>Ein Behandlungszyklus entspricht 21 Tagen.</p> <p>Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; INV: Prüfarzt (Investigator); i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>:Quadratmeter; mg: Milligramm; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – STARGLO

Studie	STARGLO			
	2L DLBCL		3L+ DLBCL	
Gruppe	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx
N	115	57	68	34
<b>Alter (in Jahren)</b>				
MW (SD)	68,1 (11,6)	68,4 (11,6)	61,6 (12,5)	56,0 (14,7)
Median (Min–Max)	71 (24–88)	70 (28–84)	62 (22–85)	58,5 (20–77)
<b>Altersgruppe 1 [n (%)]</b>				
< 65 Jahre	29 (25,2)	13 (22,8)	38 (55,9)	22 (64,7)
≥ 65 Jahre	86 (74,8)	44 (77,2)	30 (44,1)	12 (35,3)
<b>Altersgruppe 2 [n (%)]</b>				
< 65 Jahre	29 (25,2)	13 (22,8)	38 (55,9)	22 (64,7)
65–74 Jahre	63 (54,8)	29 (50,9)	22 (32,4)	11 (32,4)
75–84 Jahre	23 (20,0)	15 (26,3)	8 (11,8)	1 (2,9)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>				
Weiblich	54 (47,0)	25 (43,9)	24 (35,3)	13 (38,2)
Männlich	61 (53,0)	32 (56,1)	44 (64,7)	21 (61,8)
<b>Ethnizität [n (%)]</b>				
Asiatisch	48 (41,7)	30 (52,6)	38 (55,9)	21 (61,8)
Dunkelhäutig/Afroamerikanisch	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	53 (46,1)	23 (40,4)	29 (42,6)	10 (29,4)
Unbekannt	12 (10,4)	4 (7,0)	1 (1,5)	2 (5,9)
<b>Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]</b>				
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	7 (6,1)	4 (7,0)	4 (5,9)	1 (2,9)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	96 (83,5)	50 (87,7)	64 (94,1)	32 (94,1)
Nicht berichtet	12 (10,4)	2 (3,5)	0 (0,0)	1 (2,9)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Gewicht (kg)</b>				
MW (SD)	69,16 (15,97)	68,50 (16,37)	69,99 (16,91)	67,58 (13,11)
Median (Min–Max)	66,43 (44,0–136,0)	64,5 (41,6–110,0)	67,65 (41,8–112,6)	67,3 (44,6–97,6)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) [n (%)]</b>				
MW (SD)	25,66 (5,12)	24,95 (4,72)	24,90 (4,79)	24,49 (4,33)
Median (Min–Max)	24,85 (17,1–40,7)	24,53 (15,2–44,2)	23,47 (16,5–45,7)	23,27 (17,7–38,1)

<b>ECOG-PS [n (%)]</b>				
0	45 (40,2)	28 (50,9)	27 (39,7)	16 (48,5)
1	54 (48,2)	20 (36,4)	35 (51,5)	16 (48,5)
2	13 (11,6)	7 (12,7)	6 (8,8)	1 (3,0)
<b>Rezidiv/refraktär innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapien [n (%)]</b>				
Nein	31 (27,0)	21 (36,8)	18 (26,5)	7 (20,6)
Ja	84 (73,0)	36 (63,2)	50 (73,5)	27 (79,4)
<b>Refraktär oder rezidiert zur vorhergehenden Therapie [n (%)]</b>				
Refraktär	60 (52,2)	29 (50,9)	52 (76,5)	25 (73,5)
Rezidiert	55 (47,8)	28 (49,1)	16 (23,5)	9 (26,5)
<b>Ann-Arbor Klassifizierung [n (%)]</b>				
Stadium I	15 (13,0)	2 (3,5)	6 (8,8)	6 (17,6)
Stadium II	25 (21,7)	10 (17,5)	14 (20,6)	2 (5,9)
Stadium III	16 (13,9)	4 (7,0)	9 (13,2)	4 (11,8)
Stadium IV	59 (51,3)	41 (71,9)	39 (57,4)	21 (61,8)
<b>Vorherige autologe Stammzelltransplantation [n (%)]</b>				
Nein	115 (100)	57 (100)	60 (88,2)	31 (91,2)
Ja	0	0	8 (11,8)	3 (8,8)
<b>Double-expressor lymphoma[n (%)]</b>				
Nein	96 (83,5)	41 (71,9)	57 (83,8)	30 (88,2)
Ja	19 (16,5)	16 (28,1)	11 (16,2)	4 (11,8)
<b>Bulky Disease (≥ 10 cm) [n (%)]</b>				
Nein	100 (87,0)	46 (80,7)	60 (88,2)	30 (88,2)
Ja	15 (13,0)	11 (19,3)	8 (11,8)	3 (8,8)
<b>Cell of origin [n (%)]</b>				
GCB	44 (38,3)	18 (31,6)	16 (23,5)	11 (32,4)
Non-GCB	62 (53,9)	30 (52,6)	37 (54,4)	18 (52,9)
ABC	2 (1,7)	2 (3,5)	2 (2,9)	0
unbekannt	7 (6,1)	7 (12,3)	13 (19,1)	5 (14,7)
<b>Anzahl der Risikofaktoren für IPI [n (%)]</b>				
Nicht zutreffend	8 (7,0)	6 (10,5)	6 (8,8)	2 (5,9)
0	6 (5,2)	1 (1,8)	9 (13,2)	2 (5,9)
1	17 (14,8)	4 (7,0)	7 (10,3)	6 (17,6)
2	33 (28,7)	12 (21,1)	17 (25,0)	6 (17,6)
3	23 (20,0)	18 (31,6)	19 (27,9)	11 (32,4)
4	25 (21,7)	13 (22,8)	7 (10,3)	6 (17,6)
5	3 (2,6)	3 (5,3)	3 (4,4)	1 (2,9)

<b>Vorherige CAR-T-Zelltherapie [n (%)]</b>				
Nein	115 (100)	57 (100)	55 (80,9)	26 (76,5)
Ja	0	0	13 (19,1)	8 (23,5)
<p>Die Prozentangaben der einzelnen Baseline-Charakteristika beziehen sich jeweils auf die Gesamtheit der Patienten für die ein entsprechender Wert vorliegt.</p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GCB: Germinal Center; B-cell Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; IPI: Internationaler Prognostischer Index; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PS: Performance Status; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; SD: Standardabweichung (Standard deviation)</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>				

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

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

### Fragestellungen

Die Studie STARGLO untersucht im randomisierten kontrollierten Vergleich, ob Glofit-GemOx bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind, wirksamer ist als eine Behandlung mit R-GemOx.

### Studiendesign

Die Studie STARGLO ist eine multizentrische, internationale, randomisierte und kontrollierte open-label Phase III-Studie zur Untersuchung von Glofit-GemOx oder R-GemOx bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL NOS.

Geplant war der Einschluss von ca. 270 Patienten, die im Verhältnis 2:1 auf die Glofit-GemOx oder R-GemOx Gruppe randomisiert werden sollten (siehe Abbildung 4-2).

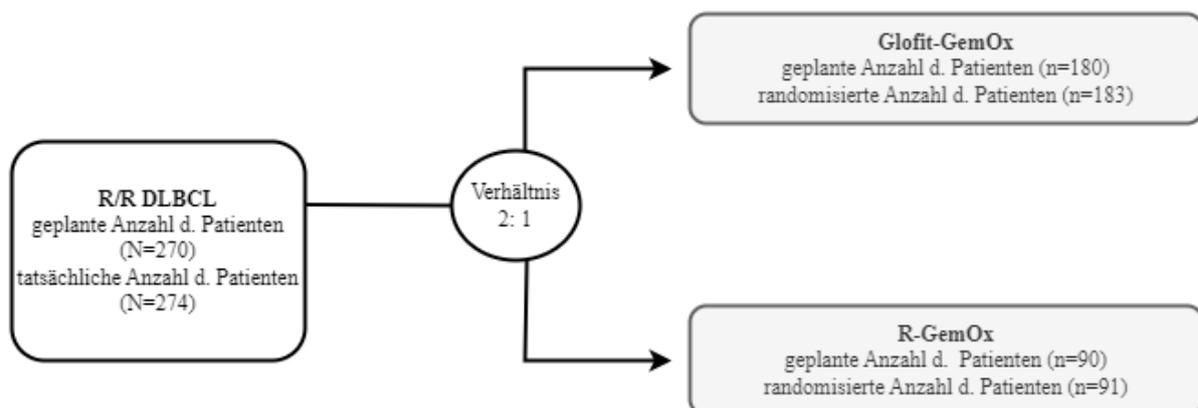


Abbildung 4-2: Studienschema – randomisierte Patienten

Als Stratifikationsfaktoren wurden die Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien für DLBCL (1 vs.  $\geq 2$ ) und das Ergebnis vorheriger systemischer Behandlungen (rezidiert vs. refraktär) gewählt. Die zwei Stratifikationsfaktoren wurden folgendermaßen spezifiziert:

Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien: Es wurde bspw. eine CAR T-Zell-Therapie als Vortherapie gezählt, wohingegen lokale Anwendungen wie Bestrahlungen nicht als Vortherapie gewertet wurden.

Ergebnis vorheriger Behandlungen: Ein Rezidiv wurde definiert als Wiederauftreten des DLBCL nach vorherigem Ansprechen, das für eine Dauer von  $\geq 6$  Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie angehalten hat. Ein Patient wurde als refraktär gewertet, wenn die Erkrankung nicht auf die Therapie ansprach, oder innerhalb von  $< 6$  Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie fortgeschritten ist.

Insgesamt wurden 274 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse der Studie STARGLO werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

### **Population**

In der Studie STARGLO wurden Patienten mit R/R DLBCL NOS eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2 aufwiesen. Die Patienten durften für eine autologe SZT nicht geeignet sind und mussten mindestens eine Therapie für DLBCL erhalten haben, auf die sie refraktär waren oder ein Rezidiv erlitten hatten.

### **Intervention**

In der Studie STARGLO erhielten die Patienten im Glofit-GemOx Studienarm nach einer Vorbehandlung mit 1 000 mg Obinutuzumab an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus Glofitamab als dosissteigerndes Regime in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin für acht Zyklen im Abstand von 21 Tagen, gefolgt von vier Zyklen mit Glofitamab als Monotherapie (siehe Tabelle 4-9). Während des ersten Zyklus betrug die Dosierung für Glofitamab an Tag 8 2,5 mg, an Tag 15 10 mg. An Tag 1 des zweiten Zyklus sowie in allen weiteren Folgezyklen betrug die Dosis 30 mg. Die Dosierung für Gemcitabin betrug 1 000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) und für Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils an Tag 2 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 oder 2 der darauffolgenden 7 Zyklen. Im Glofit-GemOx-Arm liegt die mediane Behandlungsdauer bei 11 Zyklen und insgesamt 218 Tagen.

### **Vergleichstherapie**

In der Studie STARGLO erhielten die Patienten im Kontroll-Arm eine Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) für acht Zyklen im Abstand von 21 Tagen (siehe Tabelle 4-9). Die Dosierung für Rituximab betrug 375 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils an Tag 1 des Zyklus. Die Dosierung für Gemcitabin betrug 1 000 mg/m<sup>2</sup> KOF und für Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF jeweils an Tag 2 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 oder 2 der darauffolgenden sieben Zyklen. Im R-GemOx-Arm liegt die mediane Behandlungsdauer bei 4 Zyklen und insgesamt 64 Tagen.

### **Endpunkte**

Der primäre Endpunkt der Studie STARGLO ist das OS. Weitere relevante Endpunkte sind das PFS und die CR, jeweils beurteilt durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC,

Independent review committee) und den INV sowie die Zeit bis zur Verschlechterung der PRO. Außerdem wurden die Symptomatik, die Lebensqualität und die Verträglichkeit erhoben.

### **Datenerhebung**

Die Studienvisiten (Zyklus 1: Tag 1, Tag 2, Tag 8 und Tag 15; Zyklus 2: Tag 1 und Tag 8 Zyklen 3–12: Tag 1) fanden im Abstand von 21 Tagen statt. Die Abschlussvisite ist 6 Wochen ( $\pm 14$  Tage) nach Erhalt der letzten Gabe der Studienmedikation terminiert. Die Bewertung des Ansprechens am Ende der Behandlung ist 6–8 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation vorgesehen.

In der Studie STARGLO erfolgt die Langzeit-Nachbeobachtung bis zum Tod, bis der Patient nicht mehr nachverfolgt werden kann (lost to follow-up) oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor. Die Visiten der Nachbeobachtungsphase erfolgen im Abstand von 90 Tagen ( $\pm 14$  Tage) bis zum Ende der Studie. Das Studienende ist als der Zeitpunkt definiert, an dem der letzte Patient seine letzte Studienvisite absolviert oder das Datum, an dem der letzte für die statistische Analyse erforderliche Datenpunkt vom letzten Patienten eingeht, je nachdem, was später eintritt.

### **Datenschnitte Studie STARGLO**

Der aktualisierte Studienbericht basiert auf dem zweiten präspezifizierten Datenschnitt vom 16. Februar 2024. Dieser Datenschnitt liegt auch der Datenauswertung zugrunde, auf der die Aussagen zum Zusatznutzen basieren. Zusätzlich fand folgender Datenschnitt statt:

- Datenschnitt vom 29. März 2023: Zeitpunkt der präspezifizierten Interimanalyse
- Datenschnitt (Safety-Update) vom 17. Juni 2024: Dieser Datenschnitt liegt dem behördlich geforderten 90-Day-Safety-Update für die FDA zugrunde (28). Für diesen Datenschnitt wurde kein Studienbericht erstellt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

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

Die Studie STARGLO wurde weltweit in 13 Ländern durchgeführt. Dabei handelt es sich hauptsächlich um westliche Industrienationen, deren medizinischer Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus waren 42 % der Patienten kaukasisch.

Untersucht wurden mehrheitlich Patienten männlichen Geschlechts (2L DLBCL: 54,1 % und 3L+ DLBCL: 63,7 %), das mediane Alter lag für Patienten in der Zweitlinie bei 70 Jahren und bei 61 Jahren für Patienten nach mindestens zwei vorhergehenden Therapielinien. DLBCL tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen (29), das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre (30). Die Wahrscheinlichkeit an einem Lymphom zu erkranken, steigt mit dem Alter, bei Patienten über 60 Jahren machen follikuläre Lymphome und DLBCL über 80 % der diagnostizierten Lymphome aus (30). Sowohl die allgemeinen als auch die

krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten aus Studie STARGLO sind mit den Daten der deutschen Versorgung als vergleichbar anzusehen. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
STARGLO	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie STARGLO handelt es sich um eine offene, multizentrische RCT. Aufgrund unterschiedlicher Dosierschemata von Glofit-GemOx und R-GemOx wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Dementsprechend waren die Patienten und die behandelnden Personen nicht verblindet. Allerdings führt eine fehlende Verblindung nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei endpunktspezifischen Bewertungen subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Es gibt weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch wurden sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert. Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial der Studie STARGLO als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials einzelner Endpunkte erfolgt in den jeweiligen Abschnitten.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	ja	ja	ja	ja
STARGLO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scheitern des kurativen Therapieansatzes</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</li> <li>• FACT-LymS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle Verträglichkeit</li> <li>• Spezifische Verträglichkeit</li> </ul>
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life–Core 30 Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale				

Tabelle 4-13: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus STARGLO

<b>Ergebnisse</b>	<b>STARGLO</b>
Gesamtüberleben	Tabelle 4-16
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Tabelle 4-19
Progressionsfreies Überleben	Tabelle 4-23
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Tabelle 4-27
EQ-5D VAS	Tabelle 4-31
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Tabelle 4-35
FACT-LymS	Tabelle 4-39
Generelle Verträglichkeit	Tabelle 4-42
Spezifische Verträglichkeit	Tabelle 4-43

### 4.3.1.3.1 Mortalität

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben aus STARGLO

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des OS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurde der präspezifizierte Randomisierungsfaktor Ansprechen auf die vorherige systemische Therapie berücksichtigt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde und für die keine Post-Baseline-Überlebensinformation vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 16. Februar 2024; die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29. März 2023 können Anhang 4-G entnommen werden.</p>
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben (Overall survival)	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie STARGLO handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III Studie. Da es sich beim OS um einen objektiven und klar bestimmbareren Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Zudem wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus STARGLO – ITT-Population

<b>Gesamtüberleben</b>						
Datenschnitt: 16. Februar 2024; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx		
2L DLBCL	44/115 (38,3)	28/57 (49,1)	NE [20,4; NE]	15,7 [10,3; NE]	0,67 [0,41; 1,07]	0,0916
3L+ DLBCL	36/68 (52,9)	24/34 (70,6)	18,3 [11,5; NE]	6,7 [4,2; 14,3]	0,56 [0,33; 0,94]	<b>0,0270</b>

<sup>a</sup>: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
 Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin  
 Quelle: siehe Anhang 4-G

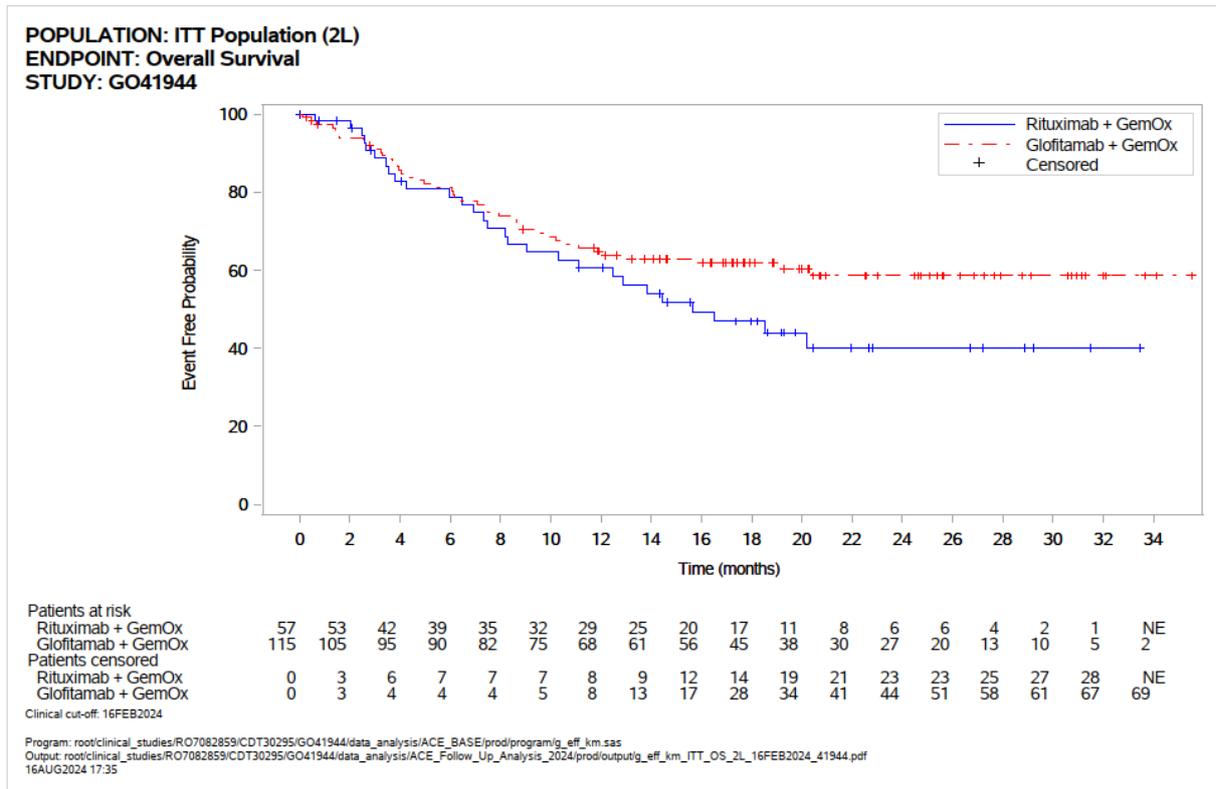


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben von 2L DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt: 16. Februar 2024)

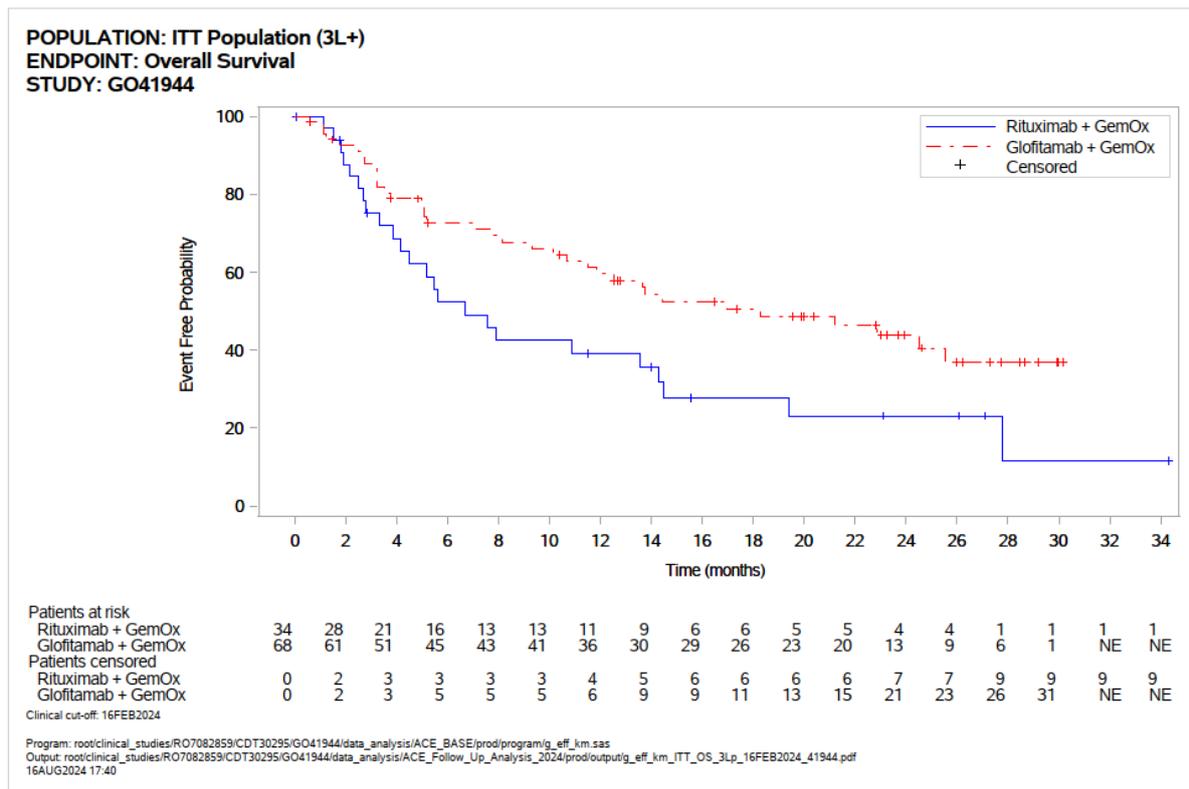


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben von 3L+ DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt: 16. Februar 2024)

### Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

**2L DLBCL:** Glofit-GemOx reduziert im Vergleich zu R-GemOx das Sterberisiko um 33 %. Das mediane Überleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Glofit-GemOx-Arm nicht erreicht, während es im R-GemOx-Arm bei 15,7 Monaten lag.

**3L+ DLBCL:** Glofit-GemOx reduziert im Vergleich zu R-GemOx das Sterberisiko um 44 % und verlängert das mediane OS auf fast das 3-fache (von 6,7 auf 18,3 Monate). Hierbei zeigt Glofit-GemOx einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu R-GemOx.

### 4.3.1.3.2 Morbidität

#### 4.3.1.3.2.1 Scheitern des kurativen Therapieansatzes – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird durch das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben (EFS-EOT, Event free survival-end of treatment) abgebildet.</p> <p>Das EFS-EOT ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Progress oder Rezidiv,</li> <li>(2) Nicht-Erreichen einer kompletten Remission zum Behandlungsende.</li> <li>(3) Tod jedweder Ursache,</li> </ol> <p>Die Beurteilung des EFS-EOT erfolgte durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (15) und durch klinischen Untersuchungen. Zusätzlich wurde das EFS-EOT durch die Prüfarzte bewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des EFS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurde der präspezifizierte Randomisierungsfaktor Ansprechen auf die vorherige systemische Therapie berücksichtigt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei welcher der Patient ereignisfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. Februar 2024; die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29. März 2023 können Anhang 4-G entnommen werden.</p>
<p>Abkürzungen: CT: Computertomographie; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event free survival); EOT: am Behandlungsende orientiert (End of treatment) IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); ITT: Intention to treat; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung der drei Komponenten (1) Progress oder Rezidiv, (2) Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende oder (3) Tod jedweder Ursache erfolgte anhand von klar definierten und objektiven Kriterien durch ein verblindetes IRC. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial, beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO – ITT-Population

<b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</b>						
Datenschnitt: 16. Februar 2024; Time-to-Event-Analyse						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx		
2L DLBCL	57/115 (49,6)	41/57 (71,9)	15,8 [8,8; NE]	5,1 [3,0; 6,1]	0,37 [0,24; 0,56]	<b>&lt;0,0001</b>
3L+ DLBCL	43/68 (63,2)	28/34 (82,4)	9,1 [5,4; 17,0]	2,1 [1,4; 5,2]	0,41 [0,25; 0,67]	<b>0,0003</b>

<sup>a</sup>: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Scheitern des kurativen Therapieansatzes aus STARGLO – Ereigniszahlen - ITT-Population

<b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes – Ereigniszahlen</b> Datenschnitt: 16. Februar 2024;		
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	
	<b>Glofit-GemOx</b>	<b>R-GemOx</b>
<b>2L DLBCL</b>		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	57/115 (49,6)	41/57 (71,9)
Progress/Rezidiv	34/115 (29,6)	26/57 (45,6)
Nicht-Erreichen einer kompletten Remission zum Behandlungsende	5/115 (4,3)	8/57 (14,0)
Tod	18/115 (15,7)	7/57 (12,3)
<b>3L+ DLBCL</b>		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	43/68 (63,2)	28/34 (82,4)
Progress/Rezidiv	29/68 (42,6)	23/34 (67,6)
Nicht-Erreichen einer kompletten Remission zum Behandlungsende	1/68 (1,5)	1/34 (2,9)
Tod	13/68 (19,1)	4/34 (11,8)
Quelle: siehe Anhang 4-G Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)		

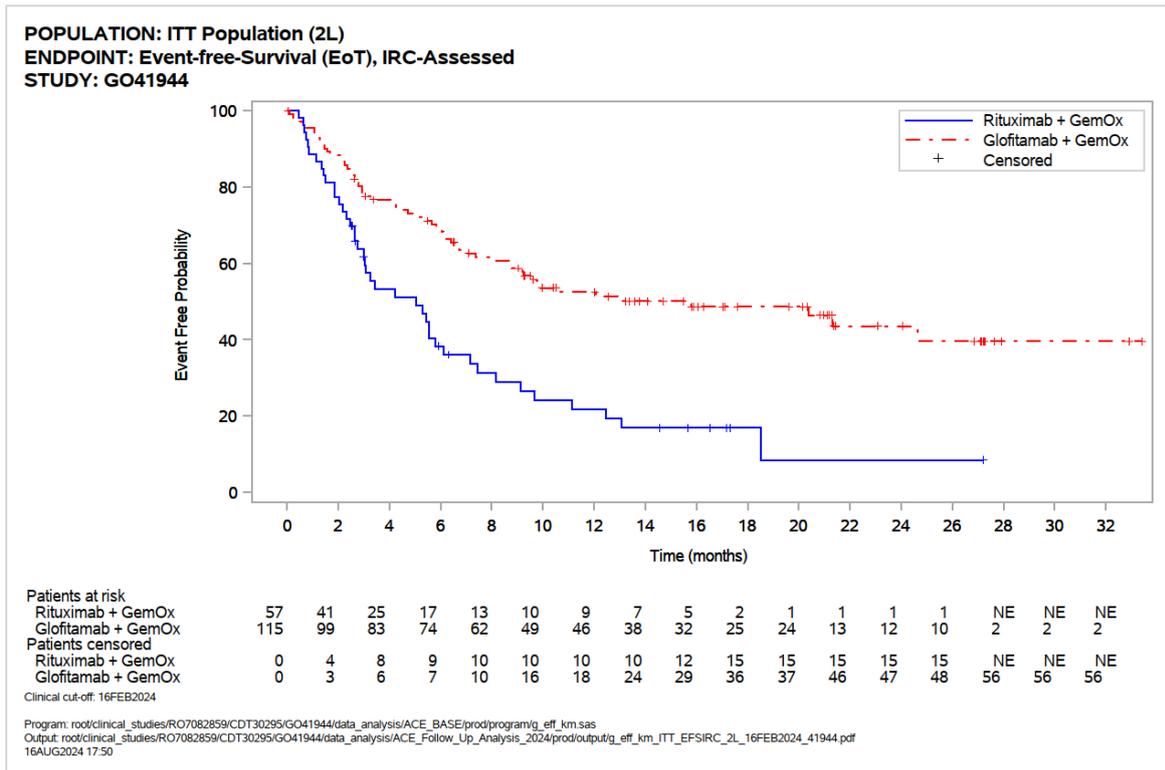


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für EFS-EOT beurteilt durch IRC von 2L DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt: 16. Februar 2024)

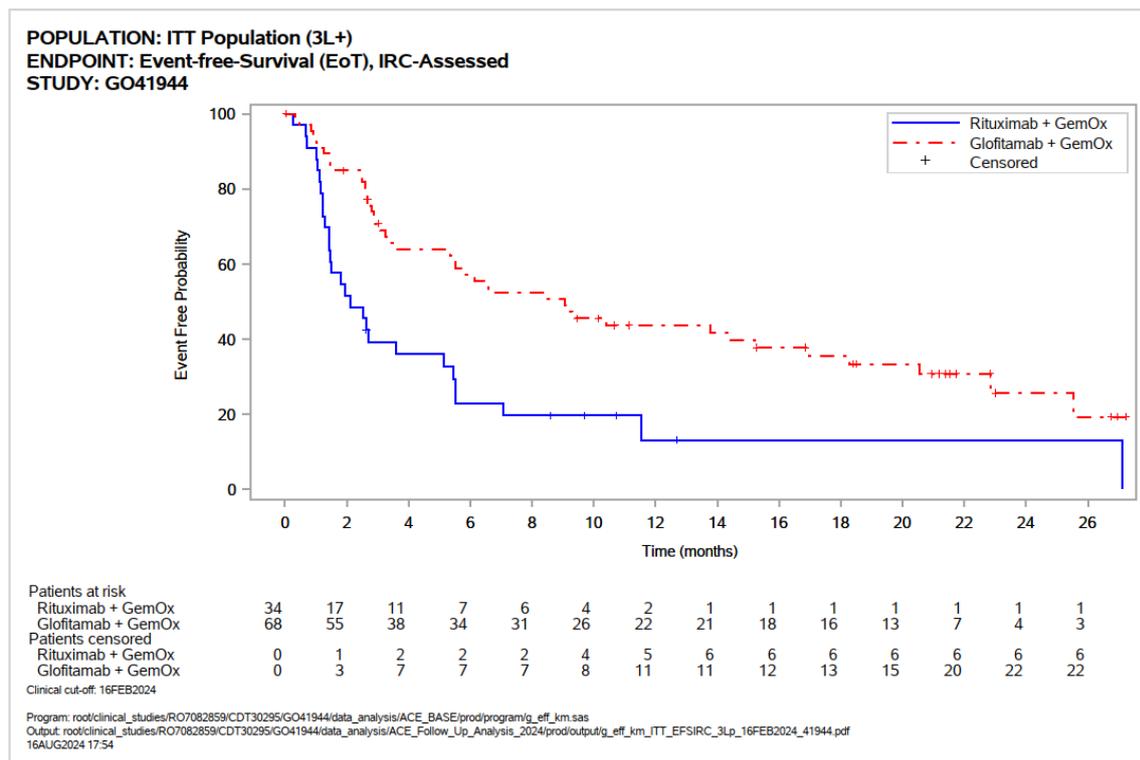


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für EFS-EOT beurteilt durch IRC von 3L+ DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt 16. Februar 2024)

### Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes

**2L DLBCL:** Glofit-GemOx reduziert im Vergleich zu R-GemOx das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden, zu versterben oder keine CR zu erreichen um 63 %. Das mediane EFS-EOT ist unter Glofit-GemOx mit 15,8 Monaten mehr als dreimal so lange wie unter R-GemOx mit 5,1 Monaten. Auch der Anteil der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis ist im Glofit-GemOx-Arm mit 49,6 % wesentlich geringer als im R-GemOx-Arm, in dem 71,9 % der Patienten ein Ereignis erlitten haben. Der Vorteil zu Gunsten von Glofit-GemOx ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Ergebnisse werden gestützt durch die Beurteilung der Prüfarzte (siehe Anhang 4-G).

**3L+ DLBCL:** Glofit-GemOx reduziert auch bei mehrfach vortherafierten Patienten im Vergleich zu R-GemOx das Risiko, einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden, zu versterben oder keine CR zu erreichen um 59 %. Das mediane EFS-EOT ist unter Glofit-GemOx mit 9,1 Monaten mehr als viermal so lange wie unter R-GemOx mit 2,1 Monaten. Auch der Anteil der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis ist im Glofit-GemOx-Arm mit 63,2 % wesentlich geringer als im R-GemOx-Arm, in dem 82,4 % der Patienten ein Ereignis erlitten haben. Der Vorteil zu Gunsten von Glofit-GemOx ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Ergebnisse werden gestützt durch die Beurteilung der Prüfarzte (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben aus STARGLO

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS, Progression free survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <p>(1) Progress oder Rezidiv</p> <p>(2) Tod jedweder Ursache</p> <p>Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) basierend auf PET-CT- und/oder CT (mit Kontrastmittel)-Aufnahmen unter Anwendung der Lugano-Kriterien für maligne Lymphome (15). Zusätzlich wurde das PFS durch die Prüfarzte bewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Ergebnisse des PFS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Zudem werden noch Analysen zu den Einzelkomponenten des Endpunktes dargestellt. Für die stratifizierten Analysen wurde der präspezifizierte Randomisierungsfaktor Ansprechen auf die vorherige systemische Therapie berücksichtigt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, die erst nach Initiierung einer neuen anti-Lymphomtherapie (NALT), eines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert, die vor der NALT-Initiierung stattgefunden hat. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der genannten Ereignisse erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, bei welcher der Patient progressionsfrei war. Wenn keine Post-Baseline-Tumorbewertung durchgeführt wurde oder alle Post-Baseline-Tumorbewertungen nicht bewertbar waren, wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 16. Februar 2024; die Ergebnisse für den Datenschnitt vom 29. März 2023 können Anhang 4-G entnommen werden.</p>
<p>Abkürzungen: CT: Computertomographie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); ITT: Intention to treat; NALT: neue anti-Lymphomtherapie; PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression free survival)</p>	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Bewertung von Progress oder Rezidiv erfolgte anhand der klar definierten und objektiven Lugano-Kriterien (15) durch ein verblindetes IRC. Bei dem Ereignis Tod jedweder Ursache handelt es sich um einen objektiven und klar bestimmbaren Endpunkt. Alle randomisierten Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial, beeinflussende Faktoren.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus STARGLO – ITT-Population

Progressionsfreies Überleben							
Datenschnitt 16. Februar 2024; Time-to-Event-Analyse							
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analyse				
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx			
2L DLBCL	51/115 (44,3)	27/57 (47,4)	20,4 [9,2; NE]	5,6 [3,0; 13,1]	0,41 [0,25; 0,67]	<b>0,0002</b>	
3L+ DLBCL	39/68 (57,4)	27/34 (79,4)	9,2 [5,4; 17,0]	2,0 [1,4; 5,2]	0,39 [0,24; 0,66]	<b>0,0002</b>	

<sup>a</sup>: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
 Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten  
 Quelle: siehe Anhang 4-G

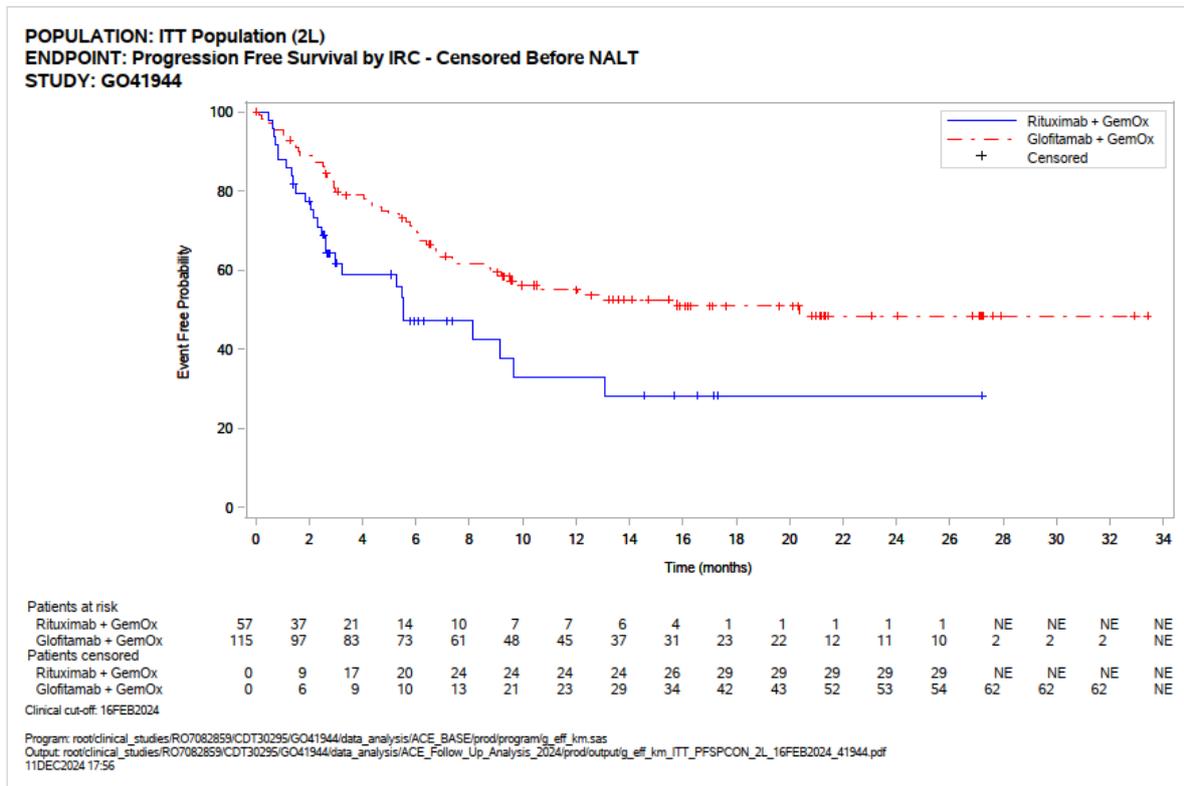


Abbildung 4-7: Kaplan Meier Kurve für progressionsfreies Überleben beurteilt durch IRC von 2L DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt 16. Februar 2024)

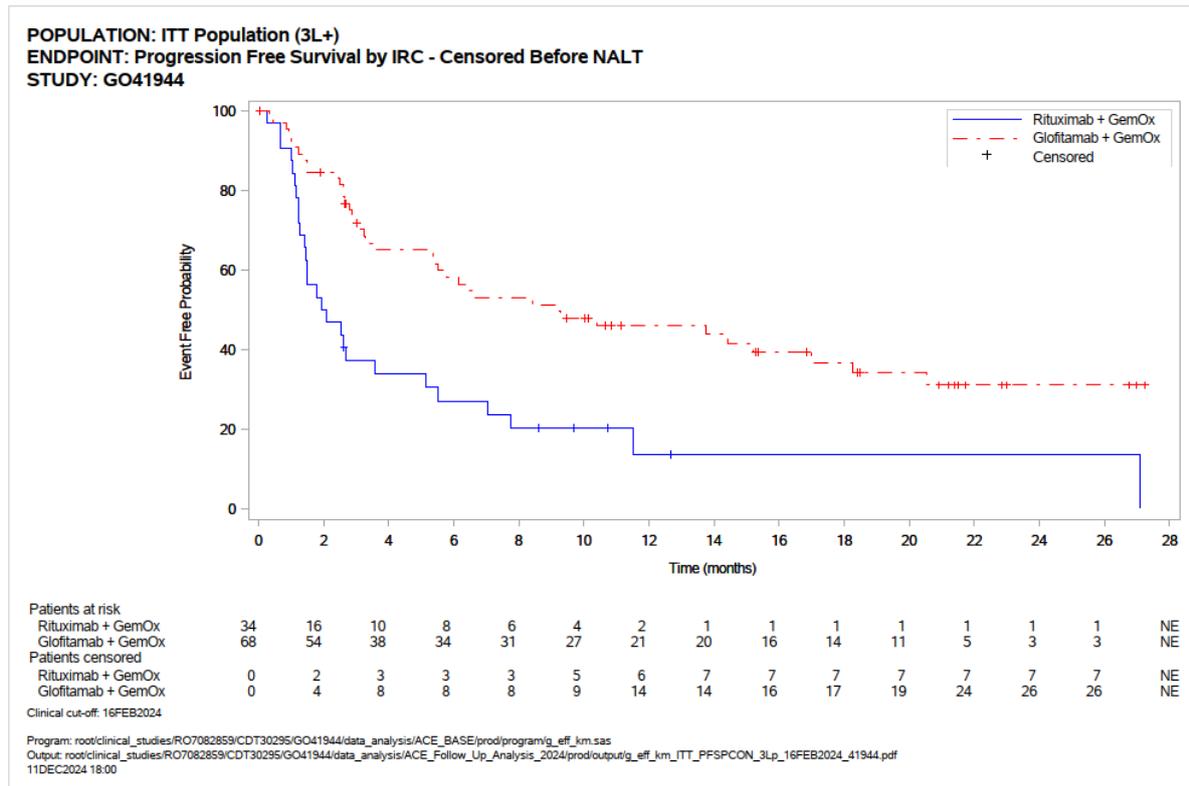


Abbildung 4-8: Kaplan Meier Kurve für progressionsfreies Überleben beurteilt durch IRC von 3L+ DLBCL aus STARGLO (Datenschnitt 16. Februar 2024)

### Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben

**2L DLBCL:** Glofit-GemOx verringert das Risiko einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben um 59 %. Das mediane PFS ist im Glofit-GemOx-Arm mit 20,4 Monaten nahezu viermal so lange wie im R-GemOx-Arm mit 5,6 Monaten. Während unter Glofit-GemOx 44,3 % der Patienten ein Ereignis erlitten haben, waren dies unter R-GemOx 47,4 %. Der Vorteil zu Gunsten von Glofit-GemOx ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Ergebnisse werden gestützt durch die Beurteilung der Prüfer (siehe Anhang 4-G).

**3L+ DLBCL:** Glofit-GemOx verringert das Risiko einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben um 61 %. Das mediane PFS ist im Glofit-GemOx-Arm mit 9,2 Monaten über vier mal so lange wie im R-GemOx-Arm mit 2,0 Monaten. Während unter Glofit-GemOx 57,4 % ein Ereignis erlitten haben, waren dies unter R-GemOx 79,4 %. Der Vorteil zu Gunsten von Glofit-GemOx ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Ergebnisse werden gestützt durch die Beurteilung der Prüfer (siehe Anhang 4-G).

**4.3.1.3.2.3 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)– RCT**

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (31, 32). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Die Domänen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue (3 Fragen)</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen)</li> <li>• Schmerzen (2 Fragen)</li> <li>• Dyspnoe (1 Frage)</li> <li>• Appetitlosigkeit (1 Frage)</li> <li>• Schlafstörungen (1 Frage)</li> <li>• Obstipation (1 Frage)</li> <li>• Diarrhoe (1 Frage)</li> </ul> <p>Die Domäne finanzielle Schwierigkeiten wird in diesem Dossier nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die entsprechende Symptomatik (21). Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (33).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte am ersten Tag der Zyklen 1, 2, 3, 5, 7 sowie bei Patienten im Interventionsarm zusätzlich am ersten Tag der Zyklen 9 und 11. Zudem wurde der Fragebogen 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate im Rahmen des Langzeit-Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Die Time-to-Event Analyse wird im Folgenden für die Anzahl der Patient mit einer Verschlechterung um mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) dargestellt. Die Rücklaufquoten der einzelnen Sub-Skalen wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patienten berechnet. Als Gesamt-Rücklaufquote wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus den einzelnen Rücklaufquoten der Sub-Skalen berechnet. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit anhand von Mean Plots und mittels MMRM untersucht (siehe Anhang 4-G).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Wenn keine Baseline- oder Post-Baseline-Erhebung durchgeführt wurde, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. Februar 2024</p>

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect model repeat measurements; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported outcome)

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des PRO erfolgt subjektiv. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial, beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau kann eine Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Rücklaufquoten in STARGLO

Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 115)	R-GemOx (N = 57)
		Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)	Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)
2L DLBCL	Baseline	110/112 (98,2)	54/56 (96,4)
	Zyklus 2 Tag 1	96/102 (94,1)	46/48 (95,8)
	Zyklus 3 Tag 1	95/97 (97,9)	36/37 (97,3)

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

	Zyklus 5 Tag 1	82/84 (97,6)	23/24 (95,8)
	Zyklus 7 Tag 1	74/78 (94,9)	19/19 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	74/95 (77,9)	41/50 (82,0)
<b>Population</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Glofit-GemOx (N = 68)</b>	<b>R-GemOx (N = 34)</b>
		Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)	Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)
3L+ DLBCL	Baseline	65/68 (95,6)	33/33 (100,0)
	Zyklus 2 Tag 1	55/59 (93,2)	26/27 (96,3)
	Zyklus 3 Tag 1	52/52 (100,0)	19/19 (100,0)
	Zyklus 5 Tag 1	41/42 (97,6)	10/11 (90,9)
	Zyklus 7 Tag 1	39/41 (95,1)	9/9 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	41/60 (68,3)	22/27 (81,5)

<sup>a</sup>: Die Rücklaufquote bezieht sich jeweils auf die geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.

Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten mit Wert zur jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin

Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-27: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus STARGLO – ITT-Population

<b>EORTC QLQ C30 (Symptomskalen)</b>						
Datenschnitt 16. Februar 2024; Time-to-Event-Analyse (Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 10 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx		
<b>Fatigue</b>						
2L DLBCL	72/115 (62,6)	34/57 (59,6)	1,6 [1,4; 4,3]	1,5 [0,9; 9,3]	0,95 [0,63; 1,45]	0,8249
3L+ DLBCL	41/68 (60,3)	19/34 (55,9)	1,9 [1,1; 4,6]	1,4 [0,8; 6,8]	0,85 [0,48; 1,51]	0,5818
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
2L DLBCL	62/115 (53,9)	25/57 (43,9)	3,1 [2,8; 6,2]	7,9 [2,0; NE]	1,22 [0,76; 1,95]	0,4145
3L+ DLBCL	33/68 (48,5)	16/34 (47,1)	6,1 [3,0; 20,4]	2,4 [0,8; NE]	0,72 [0,39; 1,35]	0,3035

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

<b>Schmerz</b>						
2L DLBCL	41/115 (35,7)	27/57 (47,4)	NE [12,5; NE]	7,9 [2,8; 18,5]	0,57 [0,35; 0,94]	<b>0,0265</b>
3L+ DLBCL	26/68 (38,2)	19/34 (55,9)	10,5 [5,2; NE]	2,8 [1,4; 14,9]	0,56 [0,31; 1,03]	0,0587
<b>Dyspnoe</b>						
2L DLBCL	45/115 (39,1)	17/57 (29,8)	15,5 [7,2; NE]	20,8 [9,9; NE]	1,32 [0,75; 2,31]	0,3377
3L+ DLBCL	28/68 (41,2)	14/34 (41,2)	15,4 [9,1; 21,1]	4,3 [3,0; 17,5]	0,75 [0,39; 1,44]	0,3806
<b>Appetitlosigkeit</b>						
2L DLBCL	63/115 (54,8)	24/57 (42,1)	3,6 [2,8; 6,2]	11,0 [3,3; NE]	1,31 [0,81; 2,11]	0,2699
3L+ DLBCL	36/68 (52,9)	18/34 (52,9)	3,5 [2,8; 5,9]	1,4 [0,8; 10,7]	0,68 [0,38; 1,22]	0,1899
<b>Schlafstörungen</b>						
2L DLBCL	51/115 (44,3)	18/57 (31,6)	12,7 [5,8; 18,0]	24,2 [5,7; NE]	1,42 [0,83; 2,45]	0,2016
3L+ DLBCL	27/68 (39,7)	12/34 (35,3)	12,8 [4,4; NE]	5,0 [3,9; NE]	0,81 [0,41; 1,62]	0,5497
<b>Obstipation</b>						
2L DLBCL	50/115 (43,5)	18/57 (31,6)	16,5 [4,5; NE]	NE [6,4; NE]	1,22 [0,70; 2,10]	0,4816
3L+ DLBCL	27/68 (39,7)	10/34 (29,4)	12,2 [5,6; 21,2]	14,1 [4,2; NE]	0,95 [0,46; 1,98]	0,8956
<b>Diarrhoe</b>						
2L DLBCL	51/115 (44,3)	15/57 (26,3)	14,6 [6,2; 27,0]	NE [9,9; NE]	1,60 [0,89; 2,85]	0,1106
3L+ DLBCL	27/68 (39,7)	9/34 (26,5)	9,9 [5,6; NE]	15,0 [13,5; NE]	1,12 [0,52; 2,40]	0,7702
a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.						
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin						
Quelle: siehe Anhang 4-G						

**Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**

**2L DLBCL:** Das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung in der patientenberichteten Domäne Schmerz des EORTC QLQ-C30 zu erfahren, ist unter Glofit-GemOx um 43 % gegenüber R-GemOx verringert. Im Glofit-GemOx-Arm wies ein geringerer Anteil der Patienten (35,7 %) eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber R-GemOx (47,4 %) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant. Hinsichtlich der anderen Domänen ist die patientenberichtete Symptomatik zwischen Glofit-GemOx und R-GemOx vergleichbar.

**3L+ DLBCL:** Die patientenberichtete Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen ist vergleichbar.

**4.3.1.3.2.4 EQ-5D VAS – RCT**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (22) Der EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (23, 24) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Fragebogens EQ-5D VAS erfolgte am ersten Tag der Zyklen 1, 2, 3, 5, 7 sowie bei Patienten im Interventionsarm zusätzlich am ersten Tag der Zyklen 9 und 11. Zudem wurde der Fragebogen 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate im Rahmen des Langzeit-Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Im Folgenden wird gemäß IQWiG-Methodenpapier die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) dargestellt (2). Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit anhand von Mean Plots und mittels MMRM untersucht (siehe Anhang 4-G).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Wenn keine Baseline- oder Post-Baseline-Erhebung durchgeführt wurde, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. Februar 2024</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect model repeat measurements</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des PRO erfolgt subjektiv. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial, beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Tabelle 4 29:EQ-5D VAS – Rücklaufquoten in STARGLO

Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 115)	R-GemOx (N = 57)
		Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
2L DLBCL	Baseline	109/112 (97,3)	54/56 (96,4)
	Zyklus 2 Tag 1	95/102 (93,1)	46/48 (95,8)
	Zyklus 3 Tag 1	96/97 (99,0)	36/37 (97,3)
	Zyklus 5 Tag 1	82/84 (97,6)	23/24 (95,8)
	Zyklus 7 Tag 1	74/78 (94,9)	19/19 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	73/95 (76,8)	41/50 (82,0)
Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 68)	R-GemOx (N = 34)
		Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
3L+ DLBCL	Baseline	65/68 (95,6)	33/33 (100,0)
	Zyklus 2 Tag 1	56/59 (94,9)	26/27 (96,3)
	Zyklus 3 Tag 1	52/52 (100,0)	19/19 (100,0)
	Zyklus 5 Tag 1	41/42 (97,6)	11/11 (100,0)

	Zyklus 7 Tag 1	39/41 (95,1)	9/9 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	40/60 (66,7)	22/27 (81,5)

Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); n: Anzahl der Patienten mit Wert zur jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-31: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus STARGLO – ITT-Population

EQ-5D VAS						
Datenschnitt 14. Februar 2024; Time-to-Event-Analyse (Verschlechterung um 15 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx		
2L DLBCL	37/115 (32,2)	22/57 (38,6)	NE [15,8; NE]	15,7 [5,6; NE]	0,65 [0,38; 1,11]	0,1126
3L+ DLBCL	24/68 (35,3)	12/34 (35,3)	16,2 [7,0; NE]	13,5 [2,9; NE]	0,65 [0,32; 1,31]	0,2268

<sup>a</sup>: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
Datenschnitt: 16. Februar 2024  
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin  
Quelle: siehe Anhang 4-G

### Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS

**2L DLBCL:** Der Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS im Glofit-GemOx-Arm ist vergleichbar mit dem der Patienten im R-GemOx-Arm.

**3L+ DLBCL:** Der Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS im Glofit-GemOx-Arm ist vergleichbar mit dem der Patienten im R-GemOx-Arm.

### 4.3.1.3.3 Lebensqualität

#### 4.3.1.3.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (31, 32). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Die Domänen mit Bezug auf die Lebensqualität sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität (2 Fragen)</li> <li>• Rollenfunktion (2 Fragen)</li> <li>• Körperliche Funktion (5 Fragen)</li> <li>• Emotionale Funktion (4 Fragen)</li> <li>• Kognitive Funktion (2 Fragen)</li> <li>• Soziale Funktion (2 Fragen)</li> </ul> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität bzw. Funktion (21). Eine Veränderung von mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) gilt als klinisch relevant (33).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte am ersten Tag der Zyklen 1, 2, 3, 5, 7 sowie bei Patienten im Interventionsarm zusätzlich am ersten Tag der Zyklen 9 und 11. Zudem wurde der Fragebogen 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate im Rahmen des Langzeit-Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden Die Time-to-Event Analyse wird im Folgenden für die Anzahl der Patient mit einer Verschlechterung um mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) dargestellt. Die Rücklaufquoten der einzelnen Sub-Skalen wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patient berechnet. Als Gesamt-Rücklaufquote wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus den einzelnen Rücklaufquoten der Sub-Skalen berechnet. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit anhand von Mean Plots und mittels MMRM untersucht (siehe Anhang 4-G).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verschlechterung (um 10 Punkte) erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Wenn keine Baseline- oder Post-Baseline-Erhebung durchgeführt wurde, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. Februar 2024</p>

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect model repeat measurements

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des PRO erfolgt subjektiv. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial, beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau kann eine Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-34: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Rücklaufquoten aus STARGLO

Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 115)	R-GemOx (N = 57)
		Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)	Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)
2L DLBCL	Baseline	109/112 (97,3)	54/56 (96,4)
	Zyklus 2 Tag 1	96/102 (94,1)	46/48 (95,8)
	Zyklus 3 Tag 1	95/97 (97,9)	36/37 (97,3)
	Zyklus 5 Tag 1	83/84 (98,8)	23/24 (95,8)
	Zyklus 7 Tag 1	73/78 (93,6)	19/19 (100,0)

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

	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	74/95 (77,9)	41/50 (82,0)
Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 68)	R-GemOx (N = 34)
		Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)	Rücklaufquote <sup>a</sup> n/N (%)
3L+ DLBCL	Baseline	65/68 (95,6)	33/33 (100,0)
	Zyklus 2 Tag 1	56/59 (94,9)	26/27 (96,3)
	Zyklus 3 Tag 1	51/52 (98,1)	19/19 (100,0)
	Zyklus 5 Tag 1	41/42 (97,6)	10/11 (90,9)
	Zyklus 7 Tag 1	39/41 (95,1)	9/9 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	41/60 (68,3)	22/27 (81,5)

<sup>a</sup>: Die Rücklaufquote bezieht sich jeweils auf die geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 hinweg.  
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); n: Anzahl der Patienten mit Wert zur jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in STARGLO – ITT-Population

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)						
Datenschnitt 16. Februar 2024; Time-to-Event-Analyse (Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 10 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx		
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
2L DLBCL	59/115 (51,3)	29/57 (50,9)	4,4 [3,4; 15,8]	6,6 [2,8; 9,9]	0,86 [0,55; 1,35]	0,5162
3L+ DLBCL	28/68 (41,2)	15/34 (44,1)	8,3 [3,5; NE]	4,2 [1,4; NE]	0,68 [0,36; 1,30]	0,2411
<b>Rollenfunktion</b>						
2L DLBCL	62/115 (53,9)	30/57 (52,6)	4,4 [1,6; 12,6]	4,9 [1,4; 9,9]	0,86 [0,55; 1,35]	0,5156
3L+ DLBCL	42/68 (61,8)	19/34 (55,9)	1,5 [1,3; 3,5]	1,5 [1,4; 17,5]	1,04 [0,59; 1,83]	0,8845
<b>Körperliche Funktion</b>						

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

2L DLBCL	56/115 (48,7)	28/57 (49,1)	10,2 [4,2; 24,2]	9,3 [4,6; 11,0]	0,91 [0,57; 1,45]	0,6984
3L+ DLBCL	37/68 (54,4)	19/34 (55,9)	9,1 [2,9; 12,8]	2,4 [1,4; 12,5]	0,70 [0,40; 1,25]	0,2276
<b>Emotionale Funktion</b>						
2L DLBCL	41/115 (35,7)	26/57 (45,6)	NE [7,7; NE]	9,0 [3,1; NE]	0,64 [0,39; 1,05]	0,0774
3L+ DLBCL	30/68 (44,1)	18/34 (52,9)	11,6 [4,7; 20,1]	3,0 [1,4; 12,0]	0,55 [0,30; 1,00]	<b>0,0453</b>
<b>Kognitive Funktion</b>						
2L DLBCL	59/115 (51,3)	24/57 (42,1)	7,0 [3,6; 19,0]	9,3 [2,8; NE]	1,05 [0,65; 1,69]	0,8428
3L+ DLBCL	30/68 (44,1)	17/34 (50,0)	7,8 [3,3; NE]	6,1 [1,5; 12,5]	0,65 [0,35; 1,20]	0,1639
<b>Soziale Funktion</b>						
2L DLBCL	65/115 (56,5)	32/57 (56,1)	3,1 [1,6; 7,6]	2,3 [1,4; 8,6]	0,87 [0,56; 1,33]	0,5088
3L+ DLBCL	27/68 (39,7)	18/34 (52,9)	11,6 [2,9; NE]	2,9 [1,4; 12,5]	0,56 [0,30; 1,05]	0,0677
<sup>a</sup> : Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test. Datenschnitt: 16. Februar 2024 Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin Quelle: siehe Anhang 4-G						

### Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

**2L DLBCL:** Die Lebensqualität der Patienten, erhoben mittels den Funktionsskalen des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist im Glofit-GemOx-Arm vergleichbar mit der im R-GemOx-Arm.

**3L+ DLBCL:** Hinsichtlich der emotionalen Funktion zeigt sich unter Glofit-GemOx ein 45 % geringeres Risiko eine klinisch relevante Verschlechterung zu erfahren. Im Glofit-GemOx-Arm erlitten mit 44,1 % der Patienten gegenüber 52,9 % der Patienten im R-GemOx-Arm eine entsprechende Verschlechterung der emotionalen Funktion. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist signifikant. Die anderen Domänen der Lebensqualität sind zwischen Glofit-GemOx und R-GemOx vergleichbar.

**4.3.1.3.3.2 FACT-LymS – RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von FACT-LymS

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit der Subskala FACT-LymS des FACT-Lym-Fragebogen (Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Lymphom-Patienten. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (27, 34).</p> <p>Er beinhaltet den generischen Kernfragebogen FACT-General (FACT-G), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, sowie die FACT-LymS, die zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte misst. Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0–4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark).</p> <p>Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität (FACT-LymS; Bereich 0 – 60 Punkte) (27).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Fragebogens FACT-LymS erfolgte am ersten Tag der Zyklen 1, 2, 3, 5, 7 sowie bei Patienten im Interventionsarm zusätzlich am ersten Tag der Zyklen 9 und 11. Zudem wurde der Fragebogen 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate im Rahmen des Langzeit-Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analyse:</u> Eine genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Eine Veränderung um mindestens 3 Punkte gilt als klinisch relevant (27). Im Folgenden wird gemäß IQWiG-Methodenpapier die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (9 Punkte) dargestellt (2). Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit anhand von Mean Plots und mittels MMRM untersucht (siehe Anhang 4-G).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verschlechterung um mindestens 9 Punkte erlitten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Wenn keine Post-Baseline-Erhebung durchgeführt wurde, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. Februar 2024</p>
<p>Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect model repeat measurements; NHL: Non-Hodgkin Lymphom</p>	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Erhebung des PRO erfolgt subjektiv. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial, beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau kann eine Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-38: FACT-LymS – Rücklaufquoten aus STARGLO

Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 115)	R-GemOx (N = 57)
		Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
2L DLBCL	Baseline	110/112 (98,2)	53/56 (94,6)
	Zyklus 2 Tag 1	96/102 (94,1)	45/48 (93,8)
	Zyklus 3 Tag 1	96/97 (99,0)	36/37 (97,3)
	Zyklus 5 Tag 1	83/84 (98,8)	23/24 (95,8)
	Zyklus 7 Tag 1	74/78 (94,9)	19/19 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	74/95 (77,9)	41/50 (82,0)
Population	Zeitpunkt	Glofit-GemOx (N = 68)	R-GemOx (N = 34)
		Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
3L+ DLBCL	Baseline	65/68 (95,6)	33/33 (100,0)
	Zyklus 2 Tag 1	56/59 (94,9)	26/27 (96,3)
	Zyklus 3 Tag 1	52/52 (100,0)	19/19 (100,0)
	Zyklus 5 Tag 1	41/42 (97,6)	11/11 (100,0)

	Zyklus 7 Tag 1	39/41 (95,1)	9/9 (100,0)
	Behandlungsende/ vorzeitiger Studienabbruch	41/60 (68,3)	22/27 (81,5)

Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); n: Anzahl der Patienten mit Wert zur jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin

Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-39: Ergebnisse für FACT-LymS aus STARGLO – ITT-Population

FACT-LymS						
Datenschnitt 16 Februar 2024; Time to Event Analyse (Verschlechterung um 9 Punkte bzw. 15 %)						
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
			Median in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx		
2L DLBCL	30/115 (26,1)	15/57 (26,3)	NE [NE; NE]	NE [15,7; NE]	0,87 [0,47; 1,63]	0,6686
3L+ DLBCL	23/68 (33,8)	7/34 (20,6)	17,8 [15,2; NE]	17,7 [12,5; NE]	1,00 [0,42; 2,40]	0,9959

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.

Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin

Quelle: siehe Anhang 4-G

**Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)**

**2L DLBCL:** Der krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebogen FACT-LymS zeigt eine vergleichbare Lebensqualität zwischen den Patienten im Glofit-GemOx- und den Patienten im R-GemOx-Arm.

**3L+ DLBCL:** Der krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebogen FACT-LymS zeigt eine vergleichbare Lebensqualität zwischen den Patienten im Glofit-GemOx- und den Patienten im R-GemOx-Arm.

**4.3.1.3.4 Verträglichkeit – RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
STARGLO	<p><u>Generelle Verträglichkeit</u></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 35 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Glofit-GemOx oder R-GemOx) oder bis zur Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie auftreten, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt, werden im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.1) klassifiziert.</p> <p>Sämtliche UE werden hinsichtlich ihres Verlaufs nachverfolgt, bis sie entweder vollkommen zurückgebildet oder als stabil durch den Prüfarzt (INV, Investigator) eingeschätzt werden, der Patient nicht mehr nachverfolgt werden kann („lost to follow-up“) oder der Patient die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerruft.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird davon ausgegangen, dass ein Patient sich von einem UE erholt hat, wenn das UE laut Bewertung des INV, der Erhebung zu Baseline oder besser entspricht.</p> <p>Alle UE, abgesehen von Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, Cytokine release syndrome), werden durch den dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 5.0) eingestuft. Die Einordnung des CRS erfolgt nach dem American Society for Transplantation and Cellular Therapy Cytokine Release Syndrome (ASTCT CRS) Consensus Grading. Alle UE werden außerdem bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und nach Kausalität vom INV beurteilt. SUE, bei denen ein Zusammenhang mit einer im Protokoll geforderten Intervention angenommen wird, werden ab dem Zeitpunkt berichtet, an dem die unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vorliegt. Alle Todesfälle sollen unabhängig von ihrer Ursache über die Berichtsperiode hinaus dokumentiert werden.</p> <p>Ereignisse die dauerhaft bestehen, sollten lediglich einmal im eCRF erfasst werden. Alle Ereignisse, die dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen, werden nicht als UE gewertet. Besteht Unsicherheit darüber, ob ein Ereignis aufgrund einer Progression der Grunderkrankung auftritt, wird dieses Ereignis durch den INV als UE gewertet. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorbestehende Erkrankungen werden nur dann als UE gemeldet, wenn sie sich während der Studie verschlechtern.</p> <p>Folgende Hauptkategorien der UE werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit UE</li> <li>• Patienten mit UE <math>\geq</math> Grad 3</li> <li>• Patienten mit UE Grad 3</li> <li>• Patienten mit UE Grad 4</li> <li>• Patienten mit UE Grad 5</li> <li>• Patienten mit SUE</li> </ul>

	<p>Als SUE wird jedes UE gewertet, welches mindestens einem der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entspricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tödlich,</li> <li>○ lebensbedrohlich,</li> <li>○ einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>○ zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>○ eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>○ medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Eine Hospitalisierung, die ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung erfolgt oder laut Protokoll geplant ist, soll nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollen Todesfälle, die durch den INV als ausschließlich mit der Progression der Erkrankung in Verbindung stehend beurteilt werden, nicht als SUE gemeldet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</li> </ul> <p>Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE werden Behandlungsabbrüche jeglicher Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgen.</p> <p><u>Spezifische Verträglichkeit</u></p> <p>UE von speziellem Interesse (AESI, Adverse event of special interest) sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Sie stellen identifizierte bzw. potentielle Risiken dar und müssen innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet werden. Sie werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQs) sowie durch MedDRA High Level Terms operationalisiert. In der Studie STARGLO sind die Prüffärzte gemäß Protokoll angehalten, AESI, bei denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation angenommen wird, bis 35 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie, abhängig davon was früher eintritt, an den Sponsor zu melden.</p> <p>Folgende AESI werden analysiert:</p> <p>AESI – Glofitamab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS (Grad <math>\geq 2</math> nach ASTCT)</li> <li>• Neurologische Ereignisse (Grad <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Hämophagozytische Lymphohistiozytose</li> <li>• Febrile Neutropenie (Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Grad <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Tumor Flare-Reaktion (Grad <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ausgenommen Pneumonien mit infektiöser Ätiologie)</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolitis (ausgenommen infektiöser Ätiologie)</li> </ul> <p>AESI – Obinutuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre Malignome</li> <li>• Schwerwiegende Infektion</li> <li>• Schwerwiegende Neutropenie</li> <li>• Schwerwiegende Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion</li> </ul> <p>AESI – Glofitamab und Obinutuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom</li> </ul> <p>Die AESI DILI und STIAMP wurden gemäß des Standards für klinische Studien des pU erhoben und sind nicht Teil der für Glofitamab spezifischen AESI. Entsprechend werden diese der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt und sind nicht in unmittelbarem Zusammenhang für die vorliegende Nutzenbewertung zu sehen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung der Verträglichkeit erfolgte zum Screening, zu den Tagen 1, 2, 8 (<math>\pm 1</math>), 15 (<math>\pm 1</math>) von Zyklus 1, zu den Tagen 1 (<math>\pm 1</math>) und 8 (<math>\pm 1</math>) zu Zyklus 2 sowie jeweils zu Tag 1 (<math>\pm 2</math>) der Zyklen 3–12 bei der Therapie mit Glofit-GemOx bzw. 3–8 bei der Therapie mit R-GemOx. Bei Beendigung der Studienmedikation erfolgt eine weitere Erhebung der UE 6 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage) nach der zuletzt verabreichten Dosis. SUE, die nach Urteil des INves auf die Studienmedikation zurück zu führen sind sowie Todesfälle werden weiterhin erfasst.</p> <p><u>Analyse:</u> Die genaue Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftritt und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftreten, werden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Die UE werden nach Inzidenz komparativ in beiden Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen basieren auf der Verträglichkeitspopulation</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Die Auswertung der Verträglichkeit beruht auf dem Datenschnitt vom 16. Februar 2024</p>
<p>Abkürzungen: AEGT: Adverse Event Group Terms; AESI: Adverse events of special interest; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cell Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury); eCRF: elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; INV: Prüfarzt (Investigator); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NCI: National Cancer Institute; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; STIAMP: Suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus STARGLO

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARGLO	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Verträglichkeitspopulation. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial der Verträglichkeitseindpunkte wird teilweise als hoch und teilweise als niedrig eingestuft. Bedingt durch das offene Studiendesign werden bestimmte Verträglichkeitseindpunkte als hoch verzerrt betrachtet, wenn sie nicht mittels objektiver Kriterien erfasst werden können. Hierzu zählen insbesondere UE, die patientenberichtet sind und durch patientenindividuelle Veränderungen der Wahrnehmung und/oder Empfindungen gekennzeichnet sind. Bestimmte Verträglichkeitseindpunkte können aber anhand von objektiven Kriterien (z. B. Einteilung der UE nach Schweregrad, schwerwiegende UE, Laboruntersuchungen) bewertet werden. In der Gesamtschau kann eine Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für generelle Verträglichkeit aus STARGLO – Verträglichkeitspopulation

<b>Generelle Verträglichkeit</b>					
Datenschnitt 16 Februar 2024; Time to Event Analyse					
Endpunkte	Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
		Glofit-GemOx	R-GemOx	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit UE	2L DLBCL	112/112 (100,0)	54/55 (98,2)	1,02 [0,70; 1,48]	0,9225

	3L+ DLBCL	68/68 (100,0)	30/33 (90,9)	1,20 [0,72; 2,00]	0,4883
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	2L DLBCL	85/112 (75,9)	23/55 (41,8)	1,95 [1,21; 3,12]	<b>0,0049</b>
	3L+ DLBCL	55/68 (80,9)	13/33 (39,4)	2,62 [1,40; 4,89]	<b>0,0019</b>
Patienten mit UE Grad 3	2L DLBCL	76/112 (67,9)	22/55 (40,0)	1,73 [1,07; 2,81]	<b>0,0244</b>
	3L+ DLBCL	50/68 (73,5)	10/33 (30,3)	2,74 [1,37; 5,50]	<b>0,0033</b>
Patienten mit UE Grad 4	2L DLBCL	25/112 (22,3)	6/55 (10,9)	1,67 [0,67; 4,15]	0,2661
	3L+ DLBCL	27/68 (39,7)	5/33 (15,2)	2,54 [0,96; 6,69]	0,0514
Patienten mit UE Grad 5	2L DLBCL	9/112 (8,0)	1/55 (1,8)	3,23 [0,40; 26,00]	0,2439
	3L+ DLBCL	6/68 (8,8)	3/33 (9,1)	0,62 [0,15; 2,59]	0,5095
Patienten mit SUE	2L DLBCL	62/112 (55,4)	12/55 (21,8)	2,47 [1,32; 4,63]	<b>0,0035</b>
	3L+ DLBCL	36/68 (52,9)	3/33 (9,1)	5,94 [1,82; 19,41]	<b>0,0008</b>
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	2L DLBCL	30/112 (26,8)	7/55 (12,7)	1,29 [0,55; 3,03]	0,5508
	3L+ DLBCL	18/68 (26,5)	4/33 (12,1)	1,43 [0,47; 4,35]	0,5210

<sup>a</sup>: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.  
Datenschnitt: 16.Februar 2024  
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  
Quelle: siehe Anhang 4-G

### Generelle Verträglichkeit 2L DLBCL

Bei den ausgewerteten Endpunkten der generellen Verträglichkeit in der 2L DLBCL zeigen sich Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Patienten mit Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3 und bei den Patienten mit SUE.

Bei UE Grad  $\geq 3$  sieht man einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des R-GemOx-Arms, was das Risiko ihres Auftretens anbelangt (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 1,95; 95 %-KI [1,21; 3,12];  $p = 0,0049$ ). Dieser Unterschied lässt sich insbesondere auf das höhere Risiko für UE Grad 3 (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 1,73; 95 %-KI [1,07; 2,81];  $p = 0,0244$ ) zurückführen. UE Grad 3 traten bei 67,9 % der Patienten im Glofit-

GemOx-Arm sowie bei 40,0 % der Patienten im R-GemOx-Arm auf. Die Reversibilität der UE Grad  $\geq 3$  ist mit 84,9 % im Glofit-GemOx-Arm höher als im R-GemOx-Arm mit 74,3 % (siehe Anhang 4-G).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird nachfolgend vorrangig auf die SOC der UE Grad  $\geq 3$  eingegangen. Die UE Grad 3 können Anhang 4-G entnommen werden. In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten UEs mit Grad  $\geq 3$  signifikant häufiger im Glofit-GemOx-Arm als im R-GemOx-Arm auf (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR NE; 95 %-KI [0,00; NE];  $p = 0,0306$ ). 9,8 % der Patienten im Glofit-GemOx-Arm berichten UE mit Grad  $\geq 3$ , während im Vergleichsarm keine UE mit Grad  $\geq 3$  berichtet wurden. Dieses bekannte Nebenwirkungsprofil gilt als gut behandelbar und als reversibel und führte bei keinem Patienten zu einem Abbruch der Therapie (siehe Anhang 4-G).

Bei den UE Grad 5 gab es keinen signifikanten Unterschied (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 3,23; 95 %-KI [0,40; 26,00];  $p = 0,2439$ ), sie werden jedoch aufgrund ihrer Relevanz im Folgenden kurz beschrieben. UE Grad 5 sind im Glofit-GemOx-Arm bei neun (8,0 %) Patienten und im Vergleichsarm bei einem Patienten (1,8 %) dokumentiert. Von den neun Ereignissen im Glofit-GemOx-Arm zeigen sich fünf Ereignisse in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hierbei handelt es sich jeweils zweimal um Tod durch COVID-19 und septischer Schock sowie einmal um Tod durch Pneumonie. Drei weitere Todesfälle werden in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit Tod durch akutes Atemnotsyndrom in einem Fall und Pneumonitis in zwei Fällen dokumentiert. Des Weiteren wird ein Todesfall in der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ durch Multiorgandysfunktionssyndrom berichtet (siehe Anhang 4-G).

Bei dem einem UE Grad 5 im R-GemOx-Arm handelt es sich um ein Ereignis aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit Tod durch Pneumonie durch Bakterien (siehe Anhang 4-G).

Bei den SUE ist ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des R-GemOx-Arms zu verzeichnen (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 2,47; 95 %-KI [1,32; 4,63];  $p = 0,0035$ ). Insgesamt wurden SUE im Glofit-GemOx-Arm bei 55,4 % der Patienten und im Vergleichsarm bei 21,8 % der Patienten dokumentiert. Der Großteil der SUE wurde in beiden Armen als vorübergehend beschrieben (Glofit-GemOx-Arm: 78,6 %; R-GemOx-Arm: 70,8 %) (siehe Anhang 4-G).

SUE, welche der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet wurden, traten häufiger im Glofit-GemOx-Arm als im Vergleichsarm auf (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR NE; 95 %-KI [0,00; NE];  $p = 0,0002$ ). Dies ist insbesondere auf das PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ zurückzuführen, welches bei 23,2 % aller Patienten im Glofit-GemOx-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichsarm auftrat. Es gilt als bekannte Nebenwirkung bei T-Zell-vermittelten Therapien und wird im Abschnitt der spezifischen Verträglichkeit weiter ausgeführt. Generell ist das CRS schnell identifizierbar, gut behandelbar. Unter Glofit-

GemOx kam es zu einem Behandlungsabbruch aufgrund des CRS unter R-GemOx wurden keine Behandlungsabbrüche dokumentiert (siehe auch Anhang 4-G).

### **Generelle Verträglichkeit 3L+ DLBCL**

Wie auch bei der 2L DLBCL zeigen sich in der 3L+ DLBCL bei den ausgewerteten Endpunkten der generellen Verträglichkeit Unterschiede zwischen den Studienarmen bei Patienten mit Grad  $\geq 3$ , UE Grad 3 und bei den Patienten mit SUE.

Bei der generellen Verträglichkeit bezogen auf UE Grad  $\geq 3$  sieht man einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des R-GemOx-Arms (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 2,62; 95 %-KI [1,40; 4,89];  $p = 0,0019$ ). Dieser Unterschied lässt sich insbesondere auf das höhere Risiko für UE Grad 3 im Glofit-GemOx-Arm zurückführen (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 2,74; 95 %-KI [1,37; 5,50];  $p = 0,0033$ ). Insgesamt traten UE Grad 3 bei 73,5 % der Patienten im Glofit-GemOx-Arm sowie bei 30,3 % der Patienten im R-GemOx-Arm auf. Die Mehrheit der UE Grad  $\geq 3$  war in beiden Studienarmen reversibel (Glofit-GemOx-Arm: 72,0 %; R-GemOx-Arm: 77,1 %) (siehe Anhang 4-G).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird nachfolgend vorrangig auf die UE Grad  $\geq 3$  eingegangen. Die UE Grad 3 können Anhang 4-G entnommen werden. UE Grad  $\geq 3$ , welche der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeordnet werden, traten häufiger im Glofit-GemOx-Arm (42,6 %) als im Vergleichsarm (15,2 %) auf (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 2,93; 95 %-KI [1,12; 7,65];  $p = 0,0215$ ). Dabei kam insbesondere der PT „Anämie“ signifikant häufiger im Glofit-GemOx-Arm (25,0 %) als im Vergleichsarm (6,1 %) vor (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 4,20; 95 %-KI [0,96; 18,38];  $p = 0,0386$ ). Dieses Nebenwirkungsprofil ist bekannt und als erwartbar einzustufen. Ein engmaschiges Monitoring ermöglicht eine schnelle Intervention. Des Weiteren sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar und führen nicht zu langfristigen Folgeschäden. Dies zeigt sich daran, dass UEs der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im Glofit-GemOx-Arm nicht häufiger zu Therapieabbrüchen führten (siehe auch Anhang 4-G).

Auch UE Grad  $\geq 3$ , welche der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zugeordnet wurden, traten im Glofit-GemOx-Arm signifikant häufiger auf (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR NE; 95 %-KI [0,00; NE];  $p = 0,0428$ ). Dabei wurden UEs Grad  $\geq 3$  in 14,7 % der Fälle im Glofit-GemOx-Arm berichtet und keine im Vergleichsarm. Dieses bekannte Nebenwirkungsprofil gilt als gut behandelbar und als reversibel. Es führte nicht häufiger zu Behandlungsabbrüchen (siehe auch Anhang 4-G).

Bei den UE Grad 5 gab es keinen signifikanten Unterschied (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 0,62; 95 %-KI [0,15; 2,59];  $p = 0,5095$ ), sie werden jedoch aufgrund ihrer Relevanz im Folgenden kurz beschrieben. UE Grad 5 wurden im Glofit-GemOx-Arm bei sechs (8,8 %) Patienten und im Vergleichsarm bei drei Patienten (9,1 %) dokumentiert.

Von den sechs Ereignissen im Glofit-GemOx-Arm zeigen sich vier Ereignisse in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hierbei handelt es sich zweimal um Tod durch COVID-19 sowie jeweils einmal um Tod durch neutropenische Sepsis und Atemwegsinfektion.

Ein weiterer Todesfall wird in der SOC „Herzkrankungen“ mit Tod durch Herzstillstand dokumentiert. Des Weiteren wird ein Todesfall in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ durch Hirnblutung berichtet (siehe Anhang 4-G).

Im R-GemOx-Arm stellen sich folgende drei UE Grad 5 dar: Ein Todesfall wird in der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit einem Multiorgandysfunktionssyndrom berichtet. Darüber werden zwei Todesfälle in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit Tod durch Pneumonie berichtet (siehe Anhang 4-G).

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen weisen die SUE auf (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR 5,94; 95 %-KI [1,82; 19,41]; p = 0,0008). SUE wurden im Glofit-GemOx-Arm bei 52,9 % der Patienten und im Vergleichsarm bei 9,1 % der Patienten dokumentiert. Der Großteil der SUE wurde im Glofit-GemOx-Arm (65,3 %) als reversibel beschrieben, im R-GemOx-Arm galten 36,4 % der SUE als vorübergehend (siehe Anhang 4-G).

SUE, welche der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet wurden, traten häufiger im Glofit-GemOx-Arm als im Vergleichsarm auf (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR NE; 95 %-KI [0,00; NE]; p = 0,0304). Dies ist – äquivalent zur 2L DLBCL Population – insbesondere auf das PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ zurückzuführen, welches bei 13,2 % aller Patienten im Glofit-GemOx-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichsarm auftrat. Es gilt als bekannte Nebenwirkung bei T-Zell-vermittelten Therapien und wird im Abschnitt der spezifischen Verträglichkeit noch weiter ausgeführt. Generell ist das CRS schnell identifizierbar, gut behandelbar und führte bei keinem Patienten zu einem Abbruch der Therapie (siehe auch Anhang 4-G).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit aus STARGLO – Verträglichkeitspopulation

<b>Spezifische Verträglichkeit</b>					
Datenschnitt 16 Februar 2024; Time to Event Analyse					
Endpunkt	Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen	
		Glofit-GemOx	R-GemOx	HR [95%-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>UE von speziellem Interesse (jeweils alle Grade)</b>					
<b>UE von speziellem Interesse – Glofitamab</b>					
CRS (Grad $\geq 2$ nach ASTCT)	2L DLBCL	15/112 (13,4)	0/55 (0,0)	NE [0,00; NE]	<b>0,0067</b>
	3L+ DLBCL	7/68 (10,3)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,0583
Neurologische Ereignisse (Grad $\geq 2$ )	2L DLBCL	34/112 (30,4)	7/55 (12,7)	1,92 [0,84; 4,38]	0,1164

	3L+ DLBCL	20/68 (29,4)	4/33 (12,1)	1,41 [0,47; 4,26]	0,5401
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	2L DLBCL	0/112 (0,0)	0/55 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/68 (0,0)	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Febrile Neutropenie (Grad $\geq 3$ )	2L DLBCL	2/112 (1,8)	1/55 (1,8)	0,95 [0,09; 10,51]	0,9690
	3L+ DLBCL	4/68 (5,9)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,1621
AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad $\geq 2$ )	2L DLBCL	17/112 (15,2)	5/55 (9,1)	1,66 [0,61; 4,52]	0,3191
	3L+ DLBCL	7/68 (10,3)	2/33 (6,1)	1,44 [0,30; 7,06]	0,6478
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Grad $\geq 2$ )	2L DLBCL	0/112 (0,0)	0/55 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
	3L+ DLBCL	0/68 (0,0)	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Tumor Flare-Reaktion (Grad $\geq 2$ )	2L DLBCL	1/112 (0,9)	0/55 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,4834
	3L+ DLBCL	0/68 (0,0)	1/33 (3,0)	0,00 [0,00; NE]	0,1512
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (ausgenommen Pneumonien mit infektiöser Ätiologie)	2L DLBCL	3/112 (2,7)	0/55 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,4800
	3L+ DLBCL	1/68 (1,5)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,4860
Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)	2L DLBCL	3/112 (2,7)	0/55 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,4742
	3L+ DLBCL	1/68 (1,5)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,6256
<b>UE von speziellem Interesse – Obinutuzumab</b>					
Sekundäre Malignome	2L DLBCL	4/112 (3,6)	1/55 (1,8)	1,76 [0,19; 15,96]	0,6089
	3L+ DLBCL	4/68 (5,9)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,1946
Schwerwiegende Infektion	2L DLBCL	32/112 (28,6)	9/55 (16,4)	1,06 [0,49; 2,29]	0,8759
	3L+ DLBCL	14/68 (20,6)	2/33 (6,1)	2,09 [0,46; 9,40]	0,3283
Schwerwiegende Neutropenie	2L DLBCL	1/112 (0,9)	0/55 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,8124
	3L+ DLBCL	3/68 (4,4)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,3376
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion	2L DLBCL	1/112 (0,9)	0/55 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,4834

	3L+ DLBCL	0/68 (0,0)	0/33 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
<b>UE von speziellem Interesse – Glofitamab und Obinutuzumab</b>					
Tumor-Lyse-Syndrom	2L DLBCL	2/112 (1,8)	3/55 (5,5)	0,32 [0,05; 1,91]	0,1871
	3L+ DLBCL	1/68 (1,5)	0/33 (0,0)	NE [0,00; NE]	0,4860
<p><sup>a</sup>: Der p-Wert bezieht sich auf den Log-Rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; AESI: Adverse events of special interest; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome); DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); HR: Hazard Ratio; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>					

Das Konzept der UE von speziellem Interesse trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund sollen UE von speziellem Interesse im Folgenden isoliert betrachtet und analysiert werden. Da hier UE dargestellt werden, die spezifisch für Glofitamab bzw. Obinutuzumab definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bisher bekannten Sicherheitsprofil überein. In Tabelle 4-43 werden UE von speziellem Interesse jeglichen Grades entsprechend ihrer Zuordnung zu Glofitamab und/oder Obinutuzumab dargestellt. Eine Darstellung der UE von speziellem Interesse Grad  $\geq 3$  und SUE folgt in Anhang 4-G.

### Spezifische Verträglichkeit 2L DLBCL

Die Auswertung der Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit liefert in der 2L DLBCL ein ähnliches Bild beider Studienarme.

Bei ihrem Vergleich zeigt sich nur bei einem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied. Dieser Unterschied betrifft das UE von speziellem Interesse „Zytokin-Freisetzungssyndrom CRS (Grad  $\geq 2$  nach ASTCT)“, das im Folgenden näher ausgeführt wird.

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad $\geq 2$ nach ASTCT)*

Bezüglich des Auftretens des CRS ist ein statistisch signifikanter Vorteil des R-GemOx-Arm zu verzeichnen (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR NE; 95 %-KI [0,00; NE];  $p = 0,0067$ ). So wird im Glofit-GemOx-Arm bei 13,4 % der Patienten das CRS berichtet, während im R-GemOx-Arm kein Patient davon betroffen war. Dieser Unterschied besteht auch bei den schwerwiegenden UE von speziellem Interesse (Glofit-GemOx-Arm vs. R-GemOx-Arm: HR NE; 95 %-KI [0,00; NE];  $p = 0,0125$ ).

Das CRS gilt als bekannte Reaktion auf T-Zell-vermittelte Therapien. Mit dem bispezifischen Antikörper Glofitamab wird das Immunsystem gezielt aktiviert. Durch die gleichzeitige Bindung des bispezifischen Antikörpers an Tumorzellen und T-Zellen kommt es zu einer

starken Aktivierung der T-Zellen und einer massiven Freisetzung von Zytokine. Im Gegensatz dazu wirkt eine reine Chemotherapie nicht spezifisch auf das Immunsystem, sondern zytotoxisch, ohne eine solche übermäßige Immunaktivierung hervorzurufen. Monoklonale Antikörper, wie Rituximab, bewirken keine direkte T-Zell-Aktivierung und führen von daher nur selten zu einem CRS. Alle Patienten mit CRS Grad  $\geq 2$  erhielten eine Behandlung für das UE.

Die überwiegende Anzahl der Ereignisse mit waren von milder bis moderater Ausprägung. In drei Fällen handelt es sich beim CRS um ein UE Grad 3. Es wurden kein CRS als UE Grad 4, Grad 5 mit tödlichem Ausgang gemeldet. Ein CRS, das als SUE eingestuft wurden, trat bei 11,6 % der Patienten im Glofit-GemOx-Arm auf. Bei keinem Patienten führte das CRS zum Behandlungsabbruch. Zudem war das CRS meist nur zu Beginn der Behandlung (in Zyklus 1 und 2) zu beobachten und klang im Median nach zwei Tagen ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren alle Ereignisse vorübergehend (siehe Anhang 4-G).

### **Spezifische Verträglichkeit 3L+ DLBCL**

Bei der Auswertung der Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit in der 3L+ DLBCL liefert der Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (siehe Anhang 4-G).

### **Zusammenfassung der Verträglichkeit**

Glofitamab ist in Deutschland bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL NOS zugelassen, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind. Insgesamt ist das Verträglichkeitsprofil von Glofitamab für eine T-Zell-vermittelte Therapie erwartbar und klinisch gut kontrollierbar. Die Häufigkeit von UE hinsichtlich der generellen Verträglichkeit ist vergleichbar mit vorherigen Phase I/II Studien des Wirkstoffs Glofitamab (35).

Bei den in der Studie STARGLO aufgetretenen Ereignissen handelt es sich meist um bekannte T-Zell-Therapie vermittelte Klasseneffekte, die auch unter der Therapie mit anderen bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zelltherapien zu beobachten sind. Hierzu zählt das CRS, welches überwiegend bis Grad 2 ausgeprägt und meist mit der ersten Gabe von Glofitamab assoziiert war (36). Alle Ereignisse waren vorübergehend und klangen im Median nach 2 Tagen ab. Die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zur Reduzierung der B-Zellen und die stufenweise Aufdosierung von Glofitamab erwiesen sich in präklinischen Versuchen und auch in einer Phase I/II Studie als effektive Strategien, mit denen schnell eine therapeutische Dosierung von Glofitamab (30 mg) erreicht werden kann und gleichzeitig das Risiko des Auftretens eines schwerwiegenden CRS niedrig gehalten wird (37).

Die Unterschiede zwischen den untersuchten Patientenkollektive sind hauptsächlich getrieben von den oben genannten SOC sowie dem CRS. Diese Ereignisse sind schnell identifizierbar und gut behandelbar. Aus der medizinischen Betrachtung sind die Unterschiede im Sicherheitsprofil als nicht bedeutsam für eine Therapieentscheidung mit Glofitamab anzusehen. Durch das klinisch sehr gut etablierte Nebenwirkungsmanagement können diese - nur während des Therapiezyklus auftretenden UE - sehr gut kontrolliert werden und sind größtenteils reversibel. Insgesamt ermöglicht das klinische Gesamtmanagement des Behandlungsteams und das

Riskomanagement von Glofitamab, welches im mit den Gesundheitsbehörden abgestimmten Risk Management Plans beschrieben ist, dass diese hocheffektive Therapie schwerkranken Patienten sicher angeboten werden kann. Dem folgend sind die statistischen Unterschiede im Kontext der Gesamterkrankung und des therapeutischen Nutzens für diese gefährdete Patientengruppe von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Insgesamt zeigt sich unter Glofit-GemOx ein erwartbares und klinisch gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit R/R DLBCL NOS, welches vergleichbar ist mit der Monotherapie mit Glofitamab. In der zu bewertenden Studie traten keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Da die Analysen in Abschnitt 4.3.1.3 nur supportiv dargestellt werden, wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

<b>Studie</b>	<b>Datenquellen</b>
STARGLO	Studienunterlagen (38–40)
	Publikation (36)
	Studienregistereinträge (41, 42)

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Auswertung gingen. Für die Sicherheitsauswertung wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich angewendeten Medikation analysiert. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich nicht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde mit „niedrig“ bewertet, da STARGLO eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCT ist. Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte sind für das DLBCL etabliert, valide und patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS und Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird ebenfalls mit „niedrig“ bewertet.

Die Studienpopulation von STARGLO ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika und der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Zulassungsstudie STARGLO entspricht der Evidenzstufe Ib und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Die Ergebnissicherheit der Studie STARGLO ist hinreichend für die Kategorie „Hinweis“.

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Die Behandlung von Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind, erfolgt für den Teil dieser Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, mit kurativer Intention. Für den anderen Teil dieser Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, stehen inzwischen zwar vielversprechende Behandlungsoptionen zur Verfügung, aber dennoch besteht hier ein hoher ungedeckter Bedarf für potentiell kurative Behandlungsoptionen. Glofit-GemOx ermöglicht nun erstmalig auch für diese Patienten eine Therapie mit kurativer Intention.

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes (operationalisiert als EFS-EOT) ist deshalb ein patientenrelevanter Endpunkt. Glofit-GemOx besitzt sowohl für Patienten 2L als auch in 3L+ einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Reduktion des Risikos des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes. Mit Glofit-GemOx steht damit eine neue und potentiell kurative Therapie zur Verfügung.

Tabelle 4-57: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Mortalität, Morbidität) – 2L DLBCL

Endpunkt/ Kategorie	STARGLO Glofit-GemOx vs. R- GemOx Effektschätzer [95 %-KI]	Median in Monaten [95 %-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
		Glofit- GemOx	R-GemOx	
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	HR = 0,67 [0,41; 1,07]	NE [20,4; NE]	15,7 [10,3; NE]	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>				
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	HR = 0,37 [0,24; 0,56]	15,8 [8,8; NE]	5,1 [3,0; 6,1]	Erheblicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	HR = 0,41 [0,25; 0,67]	20,4 [9,2; NE]	5,6 [3,0; 13,1]	Erheblicher Zusatznutzen

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

Abkürzungen: Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; vs: versus  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-58: Ausmaß des Zusatznutzens für Überlebensendpunkte (Mortalität, Morbidität) – 3L+ DLBCL

Endpunkt/ Kategorie	STARGLO Glofit-GemOx vs. R- GemOx Effektschätzer [95 %-KI]	Median in Monaten [95 %-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
		Glofit- GemOx	R-GemOx	
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	HR = 0,56 [0,33; 0,94]	18,3 [11,5; NE]	6,7 [4,2; 14,3]	Beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>				
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	HR = 0,41 [0,25; 0,67]	9,1 [5,4; 17,0]	2,1 [1,4; 5,2]	Erheblicher Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	HR = 0,39 [0,24; 0,66]	9,2 [5,4; 17,0]	2,0 [1,4; 5,2]	Erheblicher Zusatznutzen
Abkürzungen: Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; vs: versus Quelle: siehe Anhang 4-G				

Tabelle 4-59: Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität) – 2L DLBCL

Endpunkt/ Kategorie	STARGLO Glofit-GemOx vs. R-GemOx Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Kein Unterschied <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul> Signifikanter Unterschied:	Kein Zusatznutzen belegt

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerz HR = 0,57 [0,35; 0,94]</li> </ul>	
EQ-5D VAS	Kein Unterschied <sup>a</sup>	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Kein Unterschied <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Globaler Gesundheitsstatus</li> <li>Rollenfunktion</li> <li>Körperliche Funktion</li> <li>Emotionale Funktion</li> <li>Kognitive Funktion</li> <li>Soziale Funktion</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-LymS	Kein Unterschied <sup>a</sup>	Kein Zusatznutzen belegt
<sup>a</sup> : Bezogen auf die Time to Event Analysen von Glofit-GemOx vs. R-GemOx Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; vs: versus Quelle: siehe Anhang 4-G		

Tabelle 4-60 Ausmaß des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität) – 3L+ DLBCL

Endpunkt/ Kategorie	STARGLO Glofit-GemOx vs. R-GemOx Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	Kein Unterschied <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Fatigue</li> <li>Übelkeit und Erbrechen</li> <li>Schmerz</li> <li>Dyspnoe</li> <li>Appetitlosigkeit</li> <li>Schlaflosigkeit</li> <li>Obstipation</li> <li>Diarrhoe</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D VAS	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	Kein Unterschied <sup>a</sup> :	Kein Zusatznutzen belegt

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Signifikanter Unterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emotionale Funktion HR = 0,55 [0,30; 1,00]</li> </ul>	
FACT-LymS	Kein Unterschied <sup>a</sup>	Kein Zusatznutzen belegt
<p><sup>a</sup>: Bezogen auf die Time to Event Analysen von Glofit-GemOx vs. R-GemOx</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS HR: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; vs: versus</p> <p>Quelle: siehe Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-61: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeitsendpunkte – 2L DLBCL

Verträglichkeitsendpunkte	STARGLO Glofit-GemOx vs. R-GemOx HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Generelle Verträglichkeit</b>		
Patienten mit UE	HR = 1,02 [0,70; 1,48]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad ≥ 3	HR = 1,95 [1,21; 3,12]	Geringerer Nutzen
Patienten mit UE Grad 3	HR = 1,73 [1,07; 2,81]	Geringerer Nutzen
Patienten mit UE Grad 4	HR = 1,67 [0,67; 4,15]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad 5	HR = 3,23 [0,40; 26,00]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit SUE	HR = 2,47 [1,32; 4,63]	Geringerer Nutzen
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	HR = 1,29 [0,55; 3,03]	Kein Zusatznutzen belegt
<p>Abkürzungen: Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p> <p>Siehe Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse von Glofit-GemOx für die Verträglichkeitsendpunkte – 3L+ DLBCL

Verträglichkeitsendpunkte	STARGLO Glofit-GemOx vs. R-GemOx HR [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Generelle Verträglichkeit</b>		
Patienten mit UE	HR = 1,20 [0,72; 2,00]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	HR = 2,62 [1,40; 4,89]	Geringerer Nutzen
Patienten mit UE Grad 3	HR = 2,74 [1,37; 5,50]	Geringerer Nutzen
Patienten mit UE Grad 4	HR = 2,54 [0,96; 6,69]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit UE Grad 5	HR = 0,62 [0,15; 2,59]	Kein Zusatznutzen belegt
Patienten mit SUE	HR = 5,94 [1,82; 19,41]	Geringerer Nutzen
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	HR = 1,43 [0,47; 4,35]	Kein Zusatznutzen belegt
Abkürzungen: Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio Glofit-GemOx versus R-GemOx; KI: Konfidenzintervall; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs: versus Quelle: siehe Anhang 4-G		

Für Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind, besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Mit Glofit-GemOx steht für diese Patienten nun erstmals auch ab der 2L eine Behandlung mit kurativem Potential zur Verfügung.

Während das mediane OS unter Glofit-GemOx zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei den Patienten mit 2L DLBCL noch nicht erreicht war, lag es unter R-GemOx bei 15,7 Monaten. Das Sterberisiko ist im Glofit-GemOx- gegenüber dem R-GemOx-Arm um 33 % verringert. Bei den Patienten mit 3L+ DLBCL verdreifacht Glofit-GemOx das mediane OS nahezu (von 6,7 auf 18,3 Monate) und reduziert das Sterberisiko statistisch signifikant um 44 %.

Bei Therapien mit kurativer Intention ist das Erreichen einer kompletten Remission zu Behandlungsende der erste Schritt zum Erreichen des Zustands einer potentiellen Kuration. Bei den Patienten mit 2L DLBCL verdreifacht Glofit-GemOx diese Zeit im Zustand einer potentiellen Kuration (von 5,1 auf 15,8 Monate) und reduziert das Risiko des **Scheiterns des kurativen Therapieansatzes** (operationalisiert als EFS-EOT) statistisch signifikant um 63 %. Bei den Patienten mit 3L+ DLBCL wird die Zeit der potentiellen Kuration durch Glofit-GemOx mehr als vervierfacht (von 2,1 auf 9,1 Monate) sowie das Risiko des **Scheiterns des kurativen Therapieansatzes** statistisch signifikant um 59 % reduziert.

Das **PFS** wird durch Glofit-GemOx bei den Patienten mit 2L DLBCL mehr als verdreifacht (von 5,6 auf 20,4 Monate) und das Risiko einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden statistisch signifikant um 59 % reduziert. Bei den Patienten mit 3L+ DLBCL vervierfacht Glofit-GemOx das **PFS** (von 2,0 auf 9,2 Monate) mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einen Progress oder ein Rezidiv zu erleiden um 61 %.

In der Gesamtschau zeigen sich bei den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität (**EORTC-QLQ C30 [Symptomskalen]** und **EQ-5D VAS**) sowie der Lebensqualität (**EORTC-QLQ C30 [Funktionsskalen]** und **FACT-LymS**) bei den Patienten mit 2L und 3L+ DLBCL keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Kontext der kurativen Therapiesituation und der Schwere der Erkrankung zeigt Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx sowohl bei den Patienten mit 2L DLBCL als auch mit 3L+ DLBCL trotz aufgetretener statistisch signifikanter Nachteile der **Verträglichkeit** ein insgesamt akzeptables und beherrschbares Nebenwirkungsprofil.

Glofit-GemOx zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirksamkeit bei einer akzeptablen Verträglichkeit im Vergleich zu R-GemOx.

#### **Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Glofit-Gemox hat für R/R DLBCL NOS-Patienten gegenüber R-GemOx, die nicht für eine autologe SZT geeignet sind, einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und das PFS. Bei der Teilpopulation der Patienten mit 3L+ DLBCL zeigt sich darüberhinaus ein beträchtlicher Zusatznutzen im OS, bei den Patienten mit 2L DLBCL zeichnet sich ein positiver Trend im OS zu Gunsten von Glofit-GemOx ab. Die Lebensqualität ist unter Glofit-GemOx vergleichbar mit R-GemOx. Die Verträglichkeit ist trotz der statistisch signifikanten Nachteile im Kontext der kurativen Therapiesituation und der Schwere der Erkrankung akzeptabel. Die Ergebnissicherheit entspricht aufgrund der Aussagekraft der Nachweise einem Hinweis. Aufgrund des dynamischen Therapieumfeldes entspricht die in der Studie STARGLO verwendete Vergleichstherapie R-GemOx formal nicht den aktuellen zVT-Anforderungen des G-BA im Anwendungsgebiet. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz Vorliegen eines faktischen Zusatznutzens ein solcher nicht beansprucht.

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

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

Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind..</p> <p><b>Das Anwendungsgebiet umfasst folgende Patientenpopulationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>2L DLBCL CAR-T-ja:</u> Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind</li> <li>• <u>2L DLBCL CAR-T-nein:</u> Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind</li> <li>• <u>3L+ DLBCL CAR-T-ja</u> Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind</li> <li>• <u>3L+ DLBCL CAR-T-nein</u> Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind</li> </ul>	Kein Zusatznutzen belegt
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); NOS: nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified)	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach*

*denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5, 2006.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 7.0; ISBN: 9783981526554. 7.0. Aufl. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2023.
3. CHMP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [aufgerufen am: 10.04.2025].
4. FDA, U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [aufgerufen am: 10.04.2025].
5. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
6. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal*; 15(5):401–5, 2009. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0.
7. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Annals of hematology*; 94(5):803–12, 2015. doi: 10.1007/s00277-014-2271-1.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP)); 2024.
9. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression: in: U. Goerling (ed.), *Psycho-Oncology, Recent Results in Cancer Research 197*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: PubMed; 2014.
10. Dankert A, Duran G, Engst-Hastreiter U, Keller M, Waadt S, Henrich G et al. Progredienzangst bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen; 42(3):155–63, 2003.

11. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D et al. Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 61(1):32–7, 2011. doi: 10.1055/s-0030-1267927.
12. Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*; 141(17):1229–34, 2016. doi: 10.1055/s-0042-108680.
13. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 29(8):1822–7, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy203.
14. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) [aufgerufen am: 02.04.2025].
15. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 32(27):3059–68, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80; 2011.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzV: "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist"; 2023.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*; 85(5):365–76, 1993. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
19. Determann MM, Kollenbaum V-E, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir*; 129(1):14–7, 2004. doi: 10.1055/s-2004-44873.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Glofitamab; 2023.
21. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K., Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [aufgerufen am: 02.04.2025].
22. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*; 33(5):337–43, 2001. doi: 10.3109/07853890109002087.

23. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*; 15(2):305–11, 2012. doi: 10.1016/j.jval.2011.11.029.
24. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Vander Hoek, K., Chia S, Melosky B et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes*; 11(203), 2013.
25. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*; 6(2):124–30, 2005. doi: 10.1007/s10198-004-0264-z.
26. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: Eine Standortbestimmung ; Teil 1: Positionspapier, Teil 2: Manual: GBV Gemeinsamer Bibliotheksverbund.
27. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*; 2013:1–9, 2013. doi: 10.1155/2013/147176.
28. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Safety update report for COLUMVI® (Glofitamab): December 2024 [Data on File].; 2024.
29. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*; 107(1):265–76, 2006. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.
30. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*; 112(9):1575–84, 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
31. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*; 38 Suppl 4:S125-33, 2002. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00448-8.
32. RIS. Quality of Life Group. Core Questionnaires - EORTC QLQ-C30. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaires/core/> [aufgerufen am: 10.04.2024].
33. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
34. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*; 112(11):2376, 2008. doi: 10.1182/blood.V112.11.2376.2376.
35. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Glofitamab: Modul4A; 2023.

36. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang H-Q, Fox CP, Zhang H et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*; 404(10466):1940–54, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01774-4.
37. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 387(24):2220–31, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
38. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report - Update CSR Study GO41944: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Glofitamab In Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin In Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. Report No. 1130634, July 2024; 2024.
39. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Statistical Analysis Plan - A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination with Gemcitabine plus Oxaliplatin versus Rituximab in Combination with Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with relapsed/refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; 2023.
40. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol - A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination with Gemcitabine plus Oxaliplatin versus Rituximab in Combination with Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with relapsed/refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: v7; 2023.
41. www.clinicaltrialsregister.eu. EU Clinical Trials Register. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN VERSUS RITUXIMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE BCELL LYMPHOMA. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001021-31/FR> [aufgerufen am: 02.04.2025].
42. clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov. Study Details | A Phase III Study Evaluating Glofitamab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin vs Rituximab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04408638?id=NCT04408638&rank=1> [aufgerufen am: 02.04.2025].

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

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

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Proquest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 11.03.2025	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ti,ab,su(Glofitamab)	415
2	RO7082859	11
3	"RO 7082859"	9
4	"RO-7082859"	9
5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	418
6	Gemcitabine	83.619
7	Oxaliplatin	63.125
8	S6 AND S7	12.572
9	S5 AND S8	33
10	ti,ab(random*)	2.190.399
11	ti,ab,su(placebo)	568.605
12	ti,ab("double-blind*")	265.737
13	S10 OR S11 OR S12	2.494.478
14	S9 AND S13	7°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Proquest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 11.03.2025	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Glofitamab	81
2	RO7082859	0
3	"RO 7082859"	0
4	"RO-7082859"	0
5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	81
6	Gemcitabine	22.874
7	Oxaliplatin	16.991
8	S6 AND S7	1.688
9	S5 AND S8	1
10	DTYPE(randomized controlled trial)	638.716
11	ti,ab,su(randomized)	948.501
12	ti,ab,su(placebo)	278.922
13	S10 OR S11 OR S12	1.249.095
14	S9 AND S13	1°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

<b>Datenbankname</b>	Cochrane CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025	
<b>Zeitsegment</b>	-	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Glofitamab	23
2	RO7082859	4
3	RO-7082859	0

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

4	RO 7082859	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23
6	Gemcitabine	7.662
7	Oxaliplatin	6.061
8	#6 AND #7	710
9	#5 AND #8	7
10	#9 [in Trials]	74

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.Gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(Glofitamab OR "RO7082859" OR "RO 7082859" OR "RO-7082859") AND Gemcitabine AND Oxaliplatin
<b>Treffer</b>	4

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(Glofitamab OR "RO7082859" OR "RO 7082859" OR "RO-7082859") AND Gemcitabine AND Oxaliplatin
<b>Treffer</b>	1

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials (CTIS)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search">https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Contain all of these items: Gemcitabine, Oxaliplatin Contain any of these items: Glofitamab, RO7082859, RO 7082859, RO-7082859
<b>Treffer</b>	1

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.03.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(Glofitamab OR "RO7082859" OR "RO 7082859" OR "RO-7082859") AND Gemcitabine AND Oxaliplatin
<b>Treffer</b>	9 Einträge für 6 Studien

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT04313608	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab or Mosunetuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313608">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313608</a>	A5 - Studientyp
2	NCT04408638	A Phase III Study Evaluating Glofitamab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin vs Rituximab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04408638">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04408638</a>	A3 - Vergleichstherapie
3	2023-506899-27-00	WHO ICTRP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: F. Hoffmann-La Roche AG	A3 - Vergleichstherapie
4	2020-001021-31	WHO ICTRP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: F. Hoffmann-La Roche Ltd	A3 - Vergleichstherapie
5	NCT04408638	WHO ICTRP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: Hoffmann-La Roche	A3 - Vergleichstherapie
6	NCT04313608	WHO ICTRP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: Hoffmann-La Roche	A5 - Studientyp

7	2020-001021-31	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN VERSUS RITUXIMAB IN COMBINATION WITH GEMCITA [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31</a>	A3 - Vergleichstherapie
8	NCT06624085	A Phase Ib Study Evaluating the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Glofitamab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in U.S. Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06624085">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06624085</a>	A5 - Studientyp
9	NCT06806033	A Phase II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Optimization of the Cytokine Release Syndrome Profile for Glofitamab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06806033">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06806033</a>	A5 - Studientyp
10	NCT06624085	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab + Gemcitabine + Oxaliplatin in U.S. Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06624085">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06624085</a>	A5 - Studientyp

11	NCT06806033	A Study to Evaluate the Optimization of the Cytokine Release Syndrome Profile for Glofitamab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06806033">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06806033</a>	A5 - Studientyp
12	2023-506899-27-00	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination with Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination with Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A3 - Vergleichstherapie

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für STARGLO

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele, und</p> <p>Die Studie STARGLO (GO41944) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin (Glofit-GemOx) im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin (R-GemOx) bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).</p> <p><b>Primäres Wirksamkeitsziel:</b></p> <p>Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie besteht darin, die Wirksamkeit von Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx anhand des Gesamtüberlebens (OS, Overall Survival), definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache) der Patienten zu bewerten.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsziele:</b></p> <p>Alle Bewertungen des Ansprechens erfolgen anhand der Lugano-Kriterien von 2014.</p> <p>Das sekundäre Wirksamkeitsziel ist die Bewertung der Wirksamkeit von Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx auf Grundlage der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS)</li> <li>- Rate der kompletten Remission (CR, Complete response)</li> <li>- Objektive Ansprechrate (ORR, Objective response rate)</li> <li>- Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of objective response)</li> <li>- Dauer der kompletten Remission (DOCR, Duration of complete response)</li> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung (TTD, Time to deterioration) der körperlichen Funktionsfähigkeit und Fatigue (gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life–Core 30 (EORTC QLQ-C30)) sowie Lymphom-spezifischer Symptome (gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Lymphoma subscale (FACT-Lym LymS))</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b></p> <p>Evaluation der Wirksamkeit von Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx anhand der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PRO (Patient-reported outcome) Endpunkte: Alle weiteren Skalen des EORTC QLQ-C30 und des FACT-Lym LymS</li> <li>- Identifikation von Patienten, die nach der Studienbehandlung für eine SZT geeignet sind und mit allogener oder autologer SZT behandelt werden, um die Inzidenz autologer und allogener SZT nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung und Überleben nach SZT, definiert als Zeitspanne von der Transplantation bis zum Tod jeglicher Ursache zu ermitteln</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifikation von Patienten, die nach der Studienbehandlung eine Chimäre Antigenrezeptor (CAR-) T-Zelltherapie erhalten haben und mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden, um die Inzidenz der CAR-T-Zelltherapie und das Überleben nach CAR-T-Zelltherapie, definiert als Zeitspanne von der CAR-T-Zellinfusion bis zum Tod jeglicher Ursache zu ermitteln</li> </ul> <p><b>Studienziel zur Sicherheit</b></p> <p>Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx anhand der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (UE), einschließlich Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS, Cytokine release syndrome)</li> <li>- Veränderung ausgewählter Vitalparameter gegenüber Baseline</li> <li>- Veränderung ausgewählter Laborparameter gegenüber Baseline</li> <li>- Unterbrechung von Studienmedikation, Dosisreduktion und -intensität sowie Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE</li> </ul> <p>Explorative Studienziele zur Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation der Nicht-Rezidiv-Mortalität an Tag 100 nach Transplantation, definiert als die Inzidenz von Todesfällen, die nicht mit der Krankheitsprogression zusammenhängen, bei Patienten, die nach der Studientherapie für eine SZT geeignet sind und mit autologer oder allogener SZT behandelt werden</li> <li>- Evaluation der Nicht-Rezidiv-Mortalität an Tag 100 nach CAR-T-Zellinfusion, definiert als die Inzidenz von Todesfällen, die nicht mit der Krankheitsprogression zusammenhängen, bei Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind und nach der Studientherapie damit behandelt werden</li> <li>- Evaluation der Inzidenz und des Schweregrads von CRS und Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) in Folge der CAR-T-Zelltherapie nach Studientherapie</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik (PK)</b></p> <p>Evaluation der PK von Glofitamab anhand der minimalen und maximalen Serumkonzentration von Glofitamab</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Evaluation der PK von Obinutuzumab anhand der minimalen und maximalen Serumkonzentration von Obinutuzumab</p> <p><b>Immunogenität</b></p> <p>Evaluation potentieller Effekte von anti-Drug-Antikörpern gegenüber Glofitamab</p> <p><b>Biomarker</b></p> <p>Identifikation von Biomarkern, die das Ansprechen auf Glofit-GemOx vorhersagen (d. h. prädikative Biomarker), die mit dem Fortschreiten hin zu einem schwereren Krankheitszustand (d. h. prognostische Biomarker) oder mit erworbener Resistenz gegen die Studienbehandlung in Verbindung stehen, die Hinweise auf die Aktivität von Glofit-GemOx liefern können (d. h. pharmakodynamische Biomarker) oder die das Wissen und das Verständnis der Krankheitsbiologie und der Arzneimittelsicherheit verbessern.</p> <p>Bewertung der Minimalen Resterkrankung nach Verabreichung von Glofit-GemOx oder R-GemOx bei Patienten mit R/R DLBCL NOS.</p> <p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p>Evaluation des Gesundheitszustands von Patienten, die mit Glofit-GemOX behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit R-GemOx behandelt wurden durch den EuroQol 5-Level 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L) und die visuelle Analogskala (VAS) zu spezifizierten Zeitpunkten.</p> <p><b>Statistische Hypothesen</b></p> <p>Die Nullhypothese (H<sub>0</sub>) für den primären Endpunkt der Wirksamkeit von Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx lautet, dass das OS in beiden Studienarmen gleich ist.</p> $H_0: OS_{\text{Glofit-GemOx}} = OS_{\text{R-GemOx}}$ <p>Die Alternativhypothese (H<sub>1</sub>) lautet, dass das OS in beiden Studienarmen nicht gleich ist.</p> $H_1: OS_{\text{Glofit-GemOx}} \neq OS_{\text{R-GemOx}}$
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie STARGLO ist eine offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in welche erwachsene Patienten mit R/R DLBCL NOS eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 2:1 auf einen der beiden Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glofit-GemOx</li> <li>• R-GemOx</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei der Randomisierung wurden folgende Stratifizierungs-Faktoren berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl vorheriger Therapielinien für DLBCL (1 vs. <math>\geq 2</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAR-T-Zelltherapie plus Überbrückungstherapie werden als eine Therapielinie gewertet</li> <li>- Lokale Therapien (z. B. Strahlentherapie) werden nicht als Therapielinie gewertet</li> </ul> </li> <li>• Ansprechen auf die vorherige systemische Therapie (rezidiert vs. refraktär) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezidiv ist definiert als das Wiederauftreten der Krankheit nach initialem Ansprechen, das <math>\geq 6</math> Monate nach Beendigung der letzten Therapie angehalten hat</li> <li>- Refraktäre Erkrankung ist definiert als eine Erkrankung, bei der sich kein Ansprechen auf die letzte Therapie gezeigt hat oder eine Progression in <math>&lt; 6</math> Monaten nach Beendigung der letzten Therapie aufgetreten ist</li> </ul> <p>Bei Patienten, welche die letzte Therapie abgesetzt haben, bevor ausreichend Zeit vergangen ist, um das Ansprechen auf die Therapie beurteilen zu können, sollte die Refraktärität auf Grundlage der vorherigen Therapielinie beurteilt werden</p> </li> </ul>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 09.04.2020 wurde sechsmal geändert.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 19.11.2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anpassung der Definition von rezidiert und refraktär</li> <li>- Ausschluss von Patienten mit vorheriger R-GemOx und GemOx Behandlung</li> </ul> </li> <li>• Ergänzung der Verabreichung von Dexamethason als Prämedikation von Glofitamab</li> <li>• Vorgabe der Hospitalisierung an Tag 15 Zyklus 1 und Tag 1 Zyklus 2 wurden entfernt. Patienten mit einem CRS zweiten Grades sollen bei der nächsten Glofitamab-Dosis weiterhin mindestens eine Nacht stationär eingewiesen werden</li> <li>• Statt in jedem GemOx Zyklus muss die Primärprophylaxe mit G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) nur noch in den Zyklen 1 und 2 erfolgen</li> <li>• Aktualisierung der Empfehlungen zu Zentralnervensystem (ZNS)-Toxizität: bei neurologischen Symptomen soll fortan Dexamethason anstatt Methylprednisolon verabreicht werden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da CRS in Glofitamab-Studien primär bei der ersten Dosis auftritt, wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass es im Ermessen des INV liegt, keine Steroidprämedikation zu verabreichen, wenn bei den ersten zwei 30 mg Dosen Glofitamab kein CRS aufgetreten ist.</li> <li>• Ergänzung von Empfehlungen für die Behandlung von CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Empfehlung zur Verabreichung von Tocilizumab bei CRS Grad 1 bei Patienten mit signifikanten CRS Symptomen (außer Fieber), bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Komplikationen bei schwereren CRS Graden und bei Patienten mit CRS <math>\geq 2</math> in der Vorgeschichte</li> <li>- Bei CRS Grad 2 während einer Glofitamab-Infusion wurde die Infusion unterbrochen und nicht wiederaufgenommen, wenn die Symptome abklingen</li> <li>- Vorgabe der Hospitalisierung von Patienten mit CRS Grad 2, 3 oder 4 bei der nächsten Glofitamab-Dosis</li> </ul> </li> <li>• Formulierungen der Nutzen-Risiko-Bewertung im Zusammenhang mit der Coronavirus-Erkrankung-2019 (COVID-19, Coronavirus disease 2019)-Pandemie wurden hinzugefügt</li> <li>• Empfehlung eines COVID-19 Tests bei Patienten, die im Studienverlauf ein schweres CRS entwickeln, da die Symptome überlappen können</li> <li>• Empfehlung zum Screening auf aktive Infektionen im Rahmen der Pandemie</li> <li>• Änderung der Protokollversion 2 für das Vereinigte Königreich: Feedback der MHRA wurde eingearbeitet um die Ausschlusskriterien zu aktualisieren und die Formulierung zu streichen, die zur Studienteilnahme nach Diskussion mit dem Medical Monitor berechtigt</li> <li>• Änderung des Meldezeitraums für UE 35 Tage, basierend auf der 5-fachen Halbwertszeit von Glofitamab</li> <li>• Änderung der Protokollversion 2 für Deutschland: Patienten die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 29.03.2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um den Prozentsatz der eingeschlossenen Patienten mit platin-refraktärer Erkrankung zu begrenzen, soll der Anteil der Patienten, die refraktär gegenüber ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), DHAP (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), DHAC (Dexamethason, Cytarabin, Caroplatin), GDP</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin oder Caroplatin) mit oder ohne Rituximab sind &lt; 20 % der Studienpopulation betragen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um sicherzustellen, dass eine adäquate Anzahl von Patienten, die zuvor nicht mehr als eine Therapielinie durchlaufen haben vertreten ist, wird der Anteil der Patienten mit <math>\geq 2</math> vorherigen Therapielinien auf <math>\leq 65</math> % begrenzt</li> <li>• Ergänzung, dass der Beobachtungszeitraum ab Zyklus 3 nach Ermessen des INV verkürzt werden kann, wenn der Patient bei früheren Zyklen kein CRS hatte und die vorangegangene Glofitamab-Infusion ohne Anzeichen eines CRS vertragen hat</li> <li>• Zur Überwachung eines möglichen Klasseneffekts bei bispezifischen Antikörpern wurden Pneumonitis jeglichen Grades und interstitielle Lungenerkrankung (ausgenommen Pneumonien mit infektiöser Ätiologie) zu den UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse events of special interest) hinzugefügt</li> <li>• Änderung des Meldezeitraum für UE auf 35 Tage, basierend auf der fünffachen Halbwertszeit von Glofitamab</li> <li>• Aufnahme einer nicht bindenden Futility Analyse auf Basis des OS</li> <li>• Änderung der Protokollversion 3 für Frankreich als Reaktion auf die Mitteilung der ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé): Patienten die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind werden ausgeschlossen</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 3 (Version 4) vom 25.10.2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die nach Einschätzung des INV an einer schweren kardiovaskulären Erkrankung leiden, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Patienten, die nach Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) dem Objective Assessment Klasse C oder D zuzuordnen sind, werden ausgeschlossen.</li> <li>- Maximal zulässige Dosis von Kortikosteroiden sowie Dauer und Dosis von systemischen Steroiden vor Studieneintritt wurden präzisiert</li> </ul> </li> <li>• Bisher erforderliche Primärprophylaxe mit G-CSF in den Zyklen 1 und 2 kann fortan bei Patienten mit Hyperleukozytose in der Vorgeschichte nach Ermessen des INV entfallen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitige Verabreichung von COVID-19-Impfstoffen und Glofitamab wurde als zulässige Therapie hinzugefügt und dazu eine Nutzen-Risiko Bewertung ergänzt</li> <li>• Aktualisierung potenzieller Risiken von Glofitamab auf Grundlage nichtklinischer und klinischer Erkenntnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hochstufung von Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) und Infektion von einem potenziellen Risiko auf ein identifiziertes Risiko von Glofitamab</li> <li>- Ergänzung von Kolitis jeglichen Grades (ausgenommen infektiöser Ätiologie) als neues potenzielles Risiko und AESI</li> </ul> </li> <li>• Ergänzung, dass die Studienbehandlung Patienten mit aktiver Infektionen nicht verabreicht werden sollte, es sei denn, die Infektion wird vom INV als mild eingestuft und die Patienten zeigen keine systemischen Symptome</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 4 (Version 5) vom 16.08.2022</b></p> <p>Einarbeitung der vom unabhängigen Datenüberwachungskomitee (iDMC, Independent Data Monitoring Committee) empfohlenen Änderungen in Bezug auf severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Infektionen bei Studienpatienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine SARS-CoV-2-Infektion diagnostiziert wurde, dürfen keine anhaltenden Atemwegssymptome sowie keine Anzeichen einer Pneumonie in der Thorax-Computertomographie (CT) zeigen und müssen einen negativen Polymerase Kettenreaktion (PCR, Polymerase chain reaction) Test vorweisen</li> <li>• Patienten, bei denen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine SARS-CoV-2-Infektion diagnostiziert wurde, sind nicht teilnahmeberechtigt.</li> <li>• Patienten, die im Studienverlauf eine SARS-CoV-2-Infektion entwickeln, müssen die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen.</li> </ul> <p>Da das iDMC kurz nach der Veröffentlichung neue Empfehlungen herausgab, wurde das Protokoll den Gesundheitsbehörden nicht vorgelegt.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 5 (Version 6) vom 20.09.2022</b></p> <p>Einarbeitung von Änderungen aus Protokollversion 5 (nicht eingereicht) und Empfehlungen vom iDMC vom 02.09.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eine SARS-CoV-2-Infektion diagnostiziert wurde, dürfen keine anhaltenden Atemwegssymptome sowie keine Anzeichen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Pneumonie im Thorax-CT zeigen und müssen einen negativen PCR-Test vorweisen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eine SARS-CoV-2-Infektion diagnostiziert wurde, waren nicht teilnahmeberechtigt. Zudem wurde hinzugefügt, dass innerhalb von 7 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein negativer PCR-Test vorgelegt werden muss</li> <li>• Patienten, die im Studienverlauf eine SARS-CoV-2-Infektion entwickeln, müssen die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen</li> <li>• Nutzen-Risiko-Bewertung für SARS-CoV-2 wurde geändert, um vor einem potenziellen Risiko zu warnen</li> <li>• Empfehlungen für den Einsatz aller geeigneten prophylaktischen und therapeutischen SARS-CoV-2-Maßnahmen wurden hinzugefügt.</li> </ul> <p>Die Protokollversion 6 für Frankreich und Deutschland enthielten die gleichen Änderungen wie die globale Version 6.</p> <p>Zusätzliche wurden Änderungen in der Protokollversion 7 Frankreich vorgenommen, um die Aktualisierungen der Sicherheitsinformationen der French National Agency for Medicines zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulierungen wurden geändert, um den Impfstatus an die nationalen französischen Leitlinien/Empfehlungen anzupassen</li> <li>• Anforderung eines negativen SARS-CoV-2-PCR-Tests innerhalb von 48 Stunden vor der Verabreichung der Studienbehandlung bei jedem Behandlungszyklus</li> <li>• Formulierungen wurden geändert, um die Prophylaxe und Behandlung von COVID-19-Infektionen an die nationalen französischen Leitlinien/Empfehlungen anzupassen</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 6 (Version 7) vom 22.09.2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angleichung an Protokollversion 7 (Frankreich) bzw. Protokollversion 6 (Deutschland): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maßnahmen zur Prävention einer Infektion mit SARS-CoV-2 und Therapie einer COVID-19-Infektion an französischen Studienstandorten wurden aufgenommen</li> <li>- Aktualisierung der Einschlusskriterien, um die Anforderung eines negativen SARS-CoV-2-PCR-Tests innerhalb von 48 Stunden vor Verabreichung der Studienbehandlung bei jedem Behandlungszyklus und den Impfstatus zu</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berücksichtigen. Dieses Kriterium gilt nur für französische Studienstandorte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschlusskriterium für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind hinzugefügt. Dieses Kriterium gilt nur für französische und deutsche Studienstandorte.</li> <li>• Aktualisierungen zur Anpassung an den statistischen Analyseplan (SAP) <ul style="list-style-type: none"> <li>- DOR und beste ORR wurden aus der hierarchischen Testreihenfolge der wichtigsten sekundären Endpunkte entfernt</li> <li>- Ergänzung des CRS-Risikoscore als explorativen Sicherheitsendpunkt</li> </ul> </li> <li>• Der Abschnitt zu Nutzen und Risiken wurde aktualisiert, um CRS als Risiko von Glofitamab aufzunehmen, welches meistens bei Dosissteigerungen auftritt und um zu ergänzen, dass das Risiko, dass COVID-19-Impfstoffe CRS verstärken nicht bekannt ist.</li> <li>• Abschnitt mit länderspezifischen Bestimmungen und Unterabschnitt zu China hinzugefügt, um zu erläutern, dass die erweiterte Rekrutierungsphase in China nicht stattgefunden hat, da die Rekrutierung in den chinesischen Studienzentren im gleichen Zeitrahmen wie die globale Rekrutierung abgeschlossen werden konnte.</li> <li>• Erläuternden Text hinzugefügt, dass Rituximab-Infusionen gemäß den lokalen Verschreibungspraktiken durchgeführt werden können</li> <li>• Ergänzung des Abschnitts Zulässige Therapien um Empfehlungen zur Prophylaxe, Impfung und Behandlung von SARS-CoV-2</li> <li>• Ergänzung des Abschnitts Sicherheit, um Hinweise zur Bewertung und Meldung von Tumor flare Ereignissen</li> <li>• Weitere UE (z. B. Akutes Atemnotsyndrom, Lungenfibrose, Organisierende Pneumonie, und/oder Lungentoxizität) wurden der AESI-Liste hinzugefügt</li> <li>• Ergänzung, dass hämatologische UE Grad 4 nur dann als schwerwiegende UE gemeldet werden, wenn sie die Kriterien der Studiendefinition erfüllen, um eine Angleichung innerhalb des Glofitamab-Programms zu erreichen</li> <li>• Anpassung des Zeitplans zur Durchführung eines Antigen- oder Polymerase-Kettenreaktions-SARS-CoV-2-Tests innerhalb von 7 Tagen vor Aufnahme in die Studie, gemäß den Einschlusskriterien</li> <li>• Aktualisierung der Fußnote in der Tabelle zur Behandlung von CRS, um den etablierten klinischen Grenzwert der Exposition mit Tocilizumab anzupassen</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>• Patient muss zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit die Studie gemäß Studienprotokoll durchzuführen</li> <li>• Lebenserwartung von <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li>• Eine durch histologischen Befund bestätigte Diagnose eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nicht anderweitig klassifiziert (NOS, Not otherwise specified)</li> <li>• R/R DLBCL: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezidiv: Wiederauftreten der Krankheit nach initialem Ansprechen, das <math>\geq 6</math> Monate nach Beendigung der letzten Therapie angehalten hat</li> <li>- Refraktärität: Kein Ansprechen auf die letzte Therapie oder eine Progression in <math>&lt; 6</math> Monaten nach Beendigung der letzten Therapie</li> </ul> </li> <li>• Patient muss zuvor mindestens eine systemische Therapie für DLBCL durchlaufen haben <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient hat vor Studienrekrutierung eine autologe SZT erhalten</li> <li>- CAR-T-Zell- plus Überbrückungstherapie werden als eine Therapielinie gewertet</li> <li>- Lokale Therapien (z. B. Strahlentherapie) werden nicht als Therapielinie gewertet</li> </ul> </li> <li>• Patienten, die nur auf eine Therapielinie nicht angesprochen haben dürfen nicht für Hochdosischemotherapie mit autologer SZT geeignet sind, um an der Studie teilnehmen zu können. Ein Patient ist für eine SZT ungeeignet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) <math>\leq 40</math> %</li> <li>- Kreatinin-Clearance (CrCl, Creatinine clearance) oder Glomeruläre Filtrationsrate <math>\leq 45</math> mL/min</li> <li>- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von <math>\geq 2</math></li> <li>- Alter <math>\geq 70</math> Jahre</li> <li>- Patient lehnt Hochdosischemotherapie und/ oder Transplantation ab</li> <li>- Patient hat nicht ausreichend auf die Chemotherapie angesprochen um die Transplantation durchführen zu können</li> <li>- Andere Komorbiditäten oder Kriterien, die eine Transplantation nach Einschätzung des INV oder auf Grundlage der lokalen Praxisstandards ausschließen. Wird eine Transplantation ausgeschlossen, müssen die Gründe im elektronischen elektronischen Prüfbogen (eCRF,</li> </ul> </li> </ul>

		<p>Electronic case report form) dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte Verfügbarkeit von Tumorgewebe, es sei denn, die Entnahme von Tumorgewebe ist nach Einschätzung des INV nicht möglich. Frisch entnommenes Tumorgewebe ist archiviertem Tumorgewebe vorzuziehen.</li> <li>• Mindestens eine zweidimensional messbare nodale (<math>\geq 1,5</math> cm) oder extranodale (<math>\geq 1</math> cm) Läsion, die durch eine CT eingestuft wurde</li> <li>• ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2</li> <li>• Ausreichende hämatologische Funktion, außer die Beeinträchtigung ist auf die zugrundeliegende Krankheit zurückzuführen, wie eine erhebliche Knochenmarksbeteiligung oder ein sekundärer Hypersplenismus, aufgrund einer Beteiligung der Milz durch das Lymphom, gemäß Einschätzung des INV. Ausreichende hämatologische Funktion wird wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl (<math>\geq 90</math> g/L)</li> <li>- ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> (<math>\geq 1\ 000/\mu L</math>)</li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^9/L</math> (<math>\geq 75\ 000/\mu L</math>) ohne Transfusion in der Woche vor Studienbehandlung</li> </ul> </li> <li>• Negativer SARS-CoV-2 Antigen- oder PCR-Test innerhalb von 7 Tagen vor Aufnahme in die Studie. Länderspezifische Besonderheiten sind zu berücksichtigen</li> <li>• Angemessene Nierenfunktion, definiert als geschätzte CrCl <math>\geq 30</math> mL/min</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter: sexuelle Abstinenz oder Anwendung einer Verhütungsmethode mit einer Versagensrate von <math>&lt; 1\%</math> pro Jahr und Verzicht auf Eizellspende während des Behandlungszeitraums und für mindestens 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab, 6 Monate nach der letzten Dosis Gemcitabin, 9 Monate nach der letzten Dosis Oxaliplatin, 4 Monate nach der letzten Dosis Tocilizumab und 4 Monate nach der letzten Dosis Glofitamab</li> <li>• Zeugungsfähige Männer: Verwendung einer empfohlenen Methode der Verhütung und Verzicht auf Samenspenden</li> <li>• Patienten, die in der erweiterten China-Rekrutierungsphase in die Studie aufgenommen wurden, müssen einen Wohnsitz auf dem chinesischen Festland, in Hongkong oder Taiwan aufweisen und von chinesischer Abstammung sein (erweiterte China Rekrutierungsphase wurde nicht umgesetzt, s. Punkt 7a)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hat auf nur eine vorherige Therapielinie nicht angesprochen und ist für eine SZT geeignet</li> <li>• Eignung für CAR-T-Zelltherapie (nur in Deutschland und Frankreich anwendbar)</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umwandlung einer indolenten Erkrankung in ein DLBCL in der Vorgeschichte</li> <li>• Hochgradiges B-Zell Lymphom mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Translokationen und Hochgradiges B-Zell Lymphom NOS, wie definiert in der World Health Organization (WHO)-Klassifikation 2016</li> <li>• Primäres mediastinales B-Zell Lymphom</li> <li>• Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper (MAbs) bzw. mit rekombinanten Antikörper verwandte Fusionsproteine oder eine bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen murine Produkte</li> <li>• Kontraindikation für Obinutuzumab, Rituximab, Gemcitabin oder Oxaliplatin oder Tocilizumab</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Glofitamab oder anderen bispezifischen Antikörpern, die sowohl auf CD20 als auch CD3 abzielen</li> <li>• Vorherige Behandlung mit R-GemOx oder GemOx</li> <li>• Periphere Neuropathie Grad &gt; 1 gemäß NCI CTCAE v5 0 bei Studienaufnahme</li> <li>• Behandlung mit einer Strahlen-, Chemo-, Immun-, immunsupprimierenden Therapie oder einem Wirkstoff mit dem Ziel Krebs zu behandeln, der sich in der Prüfung befindet innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studienbehandlung</li> <li>• Behandlung mit monoklonalen Antikörpern mit dem Ziel, Krebs zu behandeln innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studienbehandlung</li> <li>• Aktuelles oder früheres primäres oder sekundäres ZNS-Lymphom</li> <li>• Vorgeschichte einer Erkrankung des ZNS, wie Schlaganfall, Epilepsie, ZNS-Vaskulitis oder neurodegenerativen Erkrankung. Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte, die innerhalb der letzten 2 Jahre keinen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke erlitten haben und nach Einschätzung des INV keine neurologischen Restdefizite aufweisen werden zugelassen.</li> <li>• Einer der folgenden abnormalen Laborparameter (es sei denn die Abnormalität ist auf ein vorliegendes Lymphom zurückzuführen gemäß Einschätzung des INV): <ul style="list-style-type: none"> <li>- AST oder ALT &gt; 2,5 x der Obergrenze des Normalbereichs (ULN, Upper limit of normal)</li> <li>- Gesamtbilirubin <math>\geq</math> 1,5 x ULN</li> <li>- Patienten mit dokumentierter Gilbert-Krankheit können aufgenommen werden, wenn das Gesamtbilirubin <math>\leq</math> 3 x ULN</li> <li>- INR oder PT &gt; 1,5 x ULN oder Quick-Wert &lt; 70 % bei fehlender therapeutischer Antikoagulation</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTT oder aPTT &gt; 1,5 x ULN bei fehlender therapeutischer Antikoagulation oder Lupus-Antikoagulans</li> <li>• Vorgeschichte anderen bösartigen Erkrankung, die die Einhaltung des Protokolls oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnten, mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit einem kurativ behandelten Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>- Patienten mit einem nicht-behandlungsbedürftigen niedriggradigen Prostatakarzinom im Frühstadium (Gleason-Score 6 oder niedriger, Stadium 1 oder 2) zu jedem Zeitpunkt vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>- Patienten mit bösartiger Erkrankung, die in kurativer Absicht behandelt wurde und die ohne Behandlung <math>\geq 2</math> Jahre vor Studieneinschluss remissionsfrei blieb</li> <li>- Patienten, die <math>\geq 2</math> Jahre vor Studieneinschluss eine adjuvante endokrine Therapie gegen nicht-metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs erhalten haben</li> </ul> </li> <li>• Signifikante kardiovaskulärer Erkrankungen, wie NYHA Klasse III/IV Herzerkrankungen oder Objective Assessment Klasse C/D, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina</li> <li>• Aktive bakterielle, virale, mykobakterielle, parasitäre, Pilz- oder andere Infektion (ausgenommen Pilzinfektionen des Nagelbetts) bei Studieneinschluss, oder eine ausgeprägte Infektionsepisode gemäß Einschätzung des INV innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• SARS-CoV-2 Infektion innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Studienbehandlung, einschließlich asymptomatischen Verläufen</li> <li>• Dokumentierte SARS-CoV-2 Infektion innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienbehandlung. Patienten können zugelassen werden, wenn sie keine anhaltenden Atemwegssymptome und keine Anzeichen von Lungeninfiltraten im Thorax-CT haben und innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Studienbehandlung einen negativen PCR-Test aufweisen.</li> <li>• Patienten mit Verdacht auf aktive oder latente Tuberkulose (bestätigt durch einen positiven Interferon-Gamma-Freisetzungstest)</li> <li>• Positiver Nachweis auf Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg, Hepatitis-B-surface-Antigen) bei Screening</li> <li>• Positives Nachweis auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper (sero-positive Patienten ohne detektierbare HCV- Ribonukleinsäure (RNA) können an der Studie teilnehmen)</li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannter seropositiver Status des humanen Immundefizienz-Virus (HIV)- in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit unbekanntem HIV-Status wird ein HIV-Test beim Screening durchgeführt, wenn dies nach den öffentlichen Vorschriften erforderlich ist</li> <li>• Bekannte oder vermutete chronische aktive Epstein-Barr-Virusinfektion</li> <li>• Bekannte oder vermutete hämophagozytische Lymphohistiozytose in der Vorgeschichte</li> <li>• Vorgeschichte einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie</li> <li>• UE aus vorherigen Krebstherapien, die nicht auf Grad 1 oder besser abgeklungen sind (ausgenommen Alopezie und Anorexie)</li> <li>• Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor Erstverabreichung der Studienmedikation oder die Erwartung, dass ein Lebendimpfstoff während der Studie erforderlich ist</li> <li>• Vorangegangene Organtransplantation</li> <li>• Allogene SZT in der Vorgeschichte</li> <li>• Behandlungsbedürftige Autoimmunerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit autoimmunbedingter Hypothyreose in der Vorgeschichte mit Hormonsubstitution können zugelassen werden</li> <li>- Patienten mit behandeltem Diabetes mellitus Typ 1 sind zugelassen</li> <li>- Patienten mit Autoimmunhepatitis, systemischem Lupus erythematodes, entzündlichen Darmerkrankungen, vaskulärer Thrombose in Verbindung mit Antiphospholipid-Syndrom, Granulomatose mit Polyangiitis, Sjögren-Syndrom, Multipler Sklerose oder Glomerulonephritis in der Vorgeschichte werden ausgeschlossen</li> <li>- Patienten mit Immunthrombozytopenie, Autoimmuner hämolytischer Anämie, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Myositis, rheumatoider Arthritis, Vaskulitis oder anderen Autoimmunerkrankungen werden ausgeschlossen, es sei denn in den letzten 12 Monaten wurde keine systemische Therapie benötigt</li> </ul> </li> <li>• Behandlung mit Immunsuppressiva (einschließlich, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Tumornekrosefaktor-Hemmer) innerhalb von 4 Wochen vor vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Andauernde Behandlung mit Kortikosteroiden &gt; 30 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent. Patienten mit Kortikosteroiden ≤ 30 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent müssen mindestens 4 Wochen vor Tag 1 Zyklus 1 nachweislich auf eine stabile Dosis eingestellt sein. Patienten können vor Beginn der Studienbehandlung</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine kurze (<math>\leq 7</math> Tage) Behandlung mit systemischen Steroiden (<math>\leq 100</math> mg/Tag Prednison oder äquivalent) zur Kontrolle der Lymphom-Symptome erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine andauernde Behandlung mit Kortikosteroiden zur Kontrolle der Lymphom-Symptome oder Nebenwirkungen einer vorherigen Behandlung ist zulässig</li> <li>- Inhalative Kortikosteroide sind zulässig</li> <li>- Mineralokortikoide zur Behandlung von orthostatischer Hypotonie sind zulässig</li> <li>- Physiologische Dosen von Kortikosteroiden zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz sind zulässig</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kürzlich durchgeführte größere Operationen (innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung), die nicht zur Diagnosestellung dienen</li> <li>• Klinisch signifikante Leberzirrhose in der Vorgeschichte</li> <li>• Jede andere Krankheit, Stoffwechselstörung, jeder Befund einer körperlichen Untersuchung oder Befund einer klinischen Laboruntersuchung, die/der einen begründeten Verdacht erregt, dass eine Krankheit oder ein Zustand vorliegt, die/der gegen die Verwendung eines in der Prüfung befindlichen Arzneimittels spricht oder die Auswertung der Ergebnisse beeinflussen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzt</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit oder die Absicht schwanger zu werden innerhalb von 18 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung vorlegen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wird von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt.</p> <p>An der Studie nehmen insgesamt 62 Studienzentren in 13 Ländern teil, unterteilt in 3 Regionen:</p> <p><b>Europa:</b> Frankreich (5), Polen (5), Spanien (5), Vereinigtes Königreich (5), Dänemark (2), Deutschland (3), Belgien (2), Schweiz (2)</p> <p><b>Nordamerika:</b> Vereinigte Staaten (10)</p> <p><b>Rest der Welt:</b> China (8), Südkorea (6), Australien (6), Taiwan (3)</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten erhalten eine der zwei folgenden Chemoimmuntherapien:</p> <p><u>Interventionsarm:</u> <b>Glofit-GemOx</b></p> <p>Patienten im Interventionsarm erhalten in 8 Zyklen (à 21 Tage) Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin gefolgt von 4 Zyklen Glofitamab Monotherapie.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Kontrollarm: R-GemOx</u>            Patienten im Kontrollarm erhalten Rituximab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin in 8 Zyklen (à 21 Tage).</p> <p><b>Formulierung</b></p> <p><u>Glofitamab</u>            Glofitamab wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><u>Obinutuzumab</u>            Obinutuzumab wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><u>Gemcitabin und Oxaliplatin</u>            Gemcitabin und Oxaliplatin werden vom Sponsor bereitgestellt, wenn dies von den örtlichen Gesundheitsbehörden vorgeschrieben ist. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><u>Rituximab</u>            Rituximab wird vom Sponsor bereitgestellt. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><u>Tocilizumab</u>            Tocilizumab wird vom Sponsor bereitgestellt. In Notfällen kann Tocilizumab vom Studienzentrum lokal beschafft werden. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Verpackung und der Handhabung wird auf die Fachinformation und die Prüfarztbroschüre verwiesen.</p> <p><b>Dosierung und Anwendung</b></p> <p><u>Obinutuzumab</u>            Patienten im Interventionsarm erhalten einmalig 1 000 mg Obinutuzumab intravenös (i.v.) an Tag 1 Zyklus 1 (7 Tage vor der ersten Gabe von Glofitamab). Die Infusion kann auf zwei Tage aufgeteilt werden, wenn ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Reaktionen besteht oder UE auftreten.</p> <p><u>Glofitamab</u></p>

		<p>Patienten im Interventionsarm erhalten Glofitamab i.v. an Tag 8 (2,5 mg) und an Tag 15 (10 mg) von Zyklus 1, gefolgt von 30 mg an Tag 1 der Zyklen 2–12. Die Glofitamab-Infusion soll vor der Gemcitabin- und Oxaliplatin- (GemOx) Infusion erfolgen. Im Fall einer verspäteten oder verlängerten Glofitamab-Infusion, beispielsweise aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion kann GemOx am Folgetag verabreicht werden.</p> <p>Die Glofitamab-Infusionszeit soll in den ersten beiden Zyklen 4 Stunden (<math>\pm 15</math> Minuten) betragen, mit einer anschließenden 90-minütigen Beobachtung des Patienten. Ab Zyklus 3 kann die Infusions- und Beobachtungsdauer nach Ermessen des INV angepasst werden. An Tag 1 Zyklus 8 werden Patienten nach der Glofitamab Infusion mindestens über eine Nacht zur Beobachtung ins Krankenhaus eingewiesen.</p> <p>Folgende Prämedikation soll vor der Glofitamab-Infusion verabreicht werden: eine Stunde im Vorhinein Dexamethason 20 mg i.v. und 30 Minuten im Vorhinein Acetaminophen oder Paracetamol (500–1 000 mg) und Antihistamin, beispielsweise Diphenhydramin (50 mg)</p> <p>Sofern der Patient kein CRS bei vorangegangenen Glofitamab-Infusionen erlitten hat, kann die Prämedikation mit Dexamethason ab Zyklus 4 nach Ermessen des INV weggelassen werden.</p> <p><u>Rituximab</u></p> <p>Patienten im Kontrollarm erhalten 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab i.v. an Tag 1 der Zyklen 1–8. Im Zyklus 1 sollte an Tag 1 nur Rituximab verabreicht werden, gefolgt von Gemcitabin und Oxaliplatin an Tag 2. In den Zyklen 2–8 wird an Tag 1 zunächst Rituximab und anschließend Gemcitabin und Oxaliplatin verabreicht. Die Rituximab-Infusion sollte mindestens 30 Minuten vor der Applikation anderer Studienmedikationen abgeschlossen sein und kann auf zwei Tage aufgeteilt werden, wenn ein erhöhtes Risiko für infusionsbedingte Reaktionen besteht. Im Fall einer verspäteten oder verlängerten Rituximab-Infusion beispielsweise aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion kann GemOx am Folgetag verabreicht werden.</p> <p>Bei der ersten Infusion soll mit einer Infusionsrate von 50 mg/h begonnen werden. Wenn keine infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, kann die Rate schrittweise alle 30 Minuten um 50 mg/h bis auf 400 mg/h gesteigert werden. Falls ein Ereignis auftritt, soll die Infusion gestoppt oder verlangsamt werden und gemäß den institutionellen Richtlinien verfahren werden. Falls das Ereignis abgeklungen ist, kann die Infusion mit halber Infusionsrate (im Vergleich zur Infusionsrate bei Auftreten des Ereignisses) fortgesetzt werden.</p> <p>Vor jeder Rituximab-Infusion soll dem Patienten Paracetamol (z. B. 650–1000 mg) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin Hydrochlorid 50–100 mg) 30–60 Minuten vor Beginn der Infusion verabreicht werden (sofern nicht kontraindiziert). Glukokortikoide (Methylprednisolon 80 mg i.v. oder eine äquivalente Dosis von Dexamethason (20 mg i.v.), Prednison (100 mg) oder Prednisolon (100 mg)) sind nach Ermessen des INV zulässig. Sofern der Patient keine vorherigen infusionsbedingten Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen erlitten hat, kann die</p>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prämedikation bei den nachfolgenden Infusionen nach Ermessen des INV weggelassen werden.</p> <p><u>Gemcitabin</u></p> <p>1000 mg/m<sup>2</sup> KOF wird den Patienten in beiden Studienarmen an Tag 2 Zyklus 1 i.v. verabreicht. In den Zyklen 2–8 wird Gemcitabin an Tag 1 oder 2 (je nach lokaler Praxis) verabreicht. Die Gemcitabin-Infusion soll vor der Oxaliplatin-Infusion am selben Tag erfolgen.</p> <p><u>Oxaliplatin</u></p> <p>100 mg/m<sup>2</sup> KOF Oxaliplatin wird den Patienten in beiden Studienarmen an Tag 2 Zyklus 1 i.v. verabreicht. In den Zyklen 2–8 wird Oxaliplatin an Tag 1 oder 2 (je nach lokaler Praxis) verabreicht. Die Oxaliplatin-Infusion soll nach der Gemcitabin Infusion am selben Tag erfolgen.</p> <p><u>Tocilizumab</u></p> <p>Tocilizumab wird nur Patienten verabreicht, bei welchen ein CRS (CRS, Cytokine release syndrome) auftritt, für welches Tocilizumab indiziert ist.</p> <p>Dosisanpassungen von Glofitamab, Obinutuzumab, Rituximab und Gemcitabin sind nicht zugelassen. Die Oxaliplatin Dosis kann gemäß den Studienvorgaben angepasst werden.</p> <p>Alle Infusionen sollen im klinischen Rahmen mit einer vollständigen Ausstattung für eine Notfall-Wiederbelegung durchgeführt werden.</p> <p>Zykluslänge DLBCL: 21 Tage</p> <p>Die Studienbehandlung kann aus anderen Gründen als Toxizität (z. B. Bewertung einer Pseudoprogression oder verzögertem Ansprechen) nach Rücksprache mit dem Medical Monitor unterbrochen werden. Wird ein Therapiezyklus aus anderen Gründen als Toxizität um mehr als 21 Tage verschoben, kann die Behandlung wieder-aufgenommen werden, wenn der Prüfarzt in Absprache mit dem Medical Monitor der Ansicht ist, dass dies im besten Interesse des Patienten ist.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Clinical cutoff date (CCD) nicht verstorben sind werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Für den Fall, dass nach Baseline keine weiteren Informationen vorliegen, werden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Wichtige sekundäre Endpunkte, die Teil des hierarchischen Testverfahrens sind, sind Folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Erstaufreten einer Krankheitsprogression beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintritt. Patienten ohne Progression der Erkrankung oder Tod bis zum CCD und Patienten welche die Studie abbrechen (lost to follow-up) werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Patienten, bei denen keine Tumorbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</li> <li>• Beste Gesamt-CR-Rate beurteilt durch das IRC anhand einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT), definiert als Anteil der Patienten deren bestes Gesamtansprechen ein CR gemessen über ein PET/CT ist.</li> <li>• DOCR beurteilt durch IRC, definiert als Zeitraum zwischen dem Erstaufreten einer CR und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</li> </ul> <p>Weitere sekundäre Zielkriterien, die ohne Adjustierung für multiples Testen ausgewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS beurteilt durch den Prüfarzt</li> <li>• Beste Gesamt-CR-Rate beurteilt durch den Prüfarzt</li> <li>• Beste Objektive Ansprechrate (ORR, Objective response rate), beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt anhand einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT), definiert als Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen eine partielle Remission (PR, Partial response) oder ein CR ist</li> <li>• DOCR beurteilt durch Prüfarzt</li> <li>• DOR, beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt, definiert als Zeitspanne vom Erstaufreten der Remission (partiell oder vollständig) bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten bei denen zum Zeitpunkt des CCD keine Krankheitsprogression oder Tod aufgetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Patienten bei denen nach Auftreten eines Ansprechens keine weitere Tumorbeurteilung durchgeführt wurde werden zum Zeitpunkt des Erstaufretens des Ansprechens zensiert.</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) der körperlichen Funktionsfähigkeit, Fatigue und lymphom-spezifischer Symptome, bewertet anhand PRO-Fragebögen:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life–Core 30 Questionnaire (EORTC QLQ-C30): die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit und/ oder Fatigue ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte.</li> <li>- Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma Lymphoma subscale (FACT-Lym LymS): die Zeit bis zur Verschlechterung der lymphom-spezifischen Symptome ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte.</li> </ul> <p><b>Erhebungen zur Messung der primären und sekundären Endpunkte:</b></p> <p>Die <b>Bewertung des Ansprechens</b> erfolgt durch den Prüfarzt und zusätzlich durch ein IRC anhand körperlicher Untersuchungen, diagnostischer CT-Scans (oder Magnetresonanztomographie-Scans (MRT)), PET/CT Scans und wenn indiziert Knochenmarkbiopsien. Alle Bewertungen des Ansprechens erfolgen anhand der Lugano-Kriterien von 2014. Für alle Bewertungen des Ansprechens soll dieselbe radiologische Bewertungsmethode verwendet werden. Hierbei wird die Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels untersucht und wenn sinnvoll ein Ganzkörperscan durchgeführt. CT und PET/CT-Untersuchungen werden routinemäßig bei Screening, nach Zyklus 4 (Tag 15–21 des Zyklus 4), nach Zyklus 8 (Tag 15–21 des Zyklus 8) und 6–8 Wochen nach Tag 1 Zyklus 12 im Glofit-GemOx Arm, oder 6–8 Wochen nach der letzten Studienbehandlung bei Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen durchgeführt. Ist aufgrund der örtlichen Gegebenheiten die Durchführung von CT und PET-CT nach Zyklus 4 nicht möglich, so wird nur ein PET-CT (bevorzugt) oder nur ein CT durchgeführt. Das Ansprechen wurde am Ende der Behandlung anhand der Scans beurteilt, die zwischen Tag 15–21 Zyklus 8 im R-GemOX-Arm und 6–8 Wochen nach Tag 1 Zyklus 12 im Glofit-GemOx-Arm durchgeführt wurden. Bei Patienten die die Studienbehandlung vor Abschluss aller Behandlungszyklen abgebrochen haben, wurde die Bewertung anhand der Scans, die 6–8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung in beiden Behandlungsarmen durchgeführt wurden vorgenommen.</p> <p>Die <b>Sicherheit</b> wird anhand der Exposition gegenüber der Studienbehandlung, UE, Veränderung der Laborparameter, Vitalparameter und EKG beurteilt.</p> <p>Die Einteilung der Schweregrade von UE erfolgt nach Klassifikation des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 (NCI CTCAE v5.0). Die Einteilung der Schweregrade von CRS erfolgt gemäß der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) CRS Bewertungskriterien. Alle UE werden den Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Begriffen zugeordnet. Alle UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Tod oder Studienabbruch</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>führen, UE von besonderem Interesse und UE, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung auftreten, werden nach dem zugeordneten Begriff, der Thesaurusstufe und dem Schweregrad zusammengefasst. Bei Ereignissen mit unterschiedlichem Schweregrad wird in den Zusammenfassungen der höchste Grad verwendet. Todesfälle und Todesursachen werden zusammengefasst. Ausgewählte Labor- und Vitalzeichen sowie EKG-Daten werden gegebenenfalls mit Schweregraden versehen und Veränderungen beschrieben.</p> <p><b>PRO Daten</b> werden über folgende Instrumente erhoben: EORTC QLQ-C30, FACT-Lym LymS und EQ-5D-5L. Die vom Sponsor bereitgestellten Fragebögen werden in Papierform ausgehändigt und sollten zu bestimmten Zeitpunkten im Rahmen der Studie von den Patienten vollständig ausgefüllt werden. Die Instrumente sollten angewandt werden, bevor der Patient Informationen zu seinem aktuellen Gesundheitszustand oder einer Studienmedikation erhält. Wenn möglich sollten die PROs vor allen Nicht-PROs erhoben werden. Die PROs wurden jeweils am ersten Tag der Behandlungszyklen 1, 2, 3, 5 und 7 sowie bei Patienten im Interventionsarm (Glofit-GemOx-Arm) zusätzlich am ersten Tag der Zyklen 9 und 11 erhoben. Bei Studienbeendigung soll der Patient 6 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage) nach der letzten Studienbehandlung und im Anschluss alle 3 Monate im Rahmen des Langzeit-Follow-up die PRO-Fragebögen beantworten.</p> <p>Zur Überwachung von Sicherheit und Wirksamkeit wurde ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (iDMC, Independent Data Monitoring Committee) eingerichtet. Alle Analysen zur Überprüfung durch das iDMC werden von einem unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (iDCC, Independent Data Coordinating Center) durchgeführt. Mitglieder des iDMC sind nicht beim Sponsor und dem Studienleitungsteam angestellt und befolgen eine Charta nach der ihre Rollen und Verantwortlichkeiten festgelegt wurden. Der iDMC überprüft regelmäßig die Sicherheitsdaten und bewertet die Wirksamkeit und Sicherheit bei der formellen Zwischenanalyse.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll vom 09.04.2020 wurde in Bezug auf die Zielkriterien einmal wie folgt geändert.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 6 (Version 7) vom 22.09.2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierungen zur Anpassung an den statistischen Analyseplan (SAP): <ul style="list-style-type: none"> <li>- DOR und die beste ORR wurden aus der hierarchischen Testreihenfolge der wichtigsten sekundären Endpunkte entfernt</li> <li>- Ergänzung des CRS-Risikoscore als explorativen Sicherheitsendpunkt</li> </ul> </li> </ul>
7	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Fallzahlbestimmung für die globale Studie:</u></p> <p>Es war geplant etwa 270 Patienten für die globale Studie zu rekrutieren. Die Überlegungen zum Stichprobenumfang basieren auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das primäre Ziel dieser Studie besteht darin, die Wirksamkeit von Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx anhand des OS zu bewerten. Es wird ein medianes OS von 11 Monaten im R-GemOx-Arm (basierend auf den Ergebnissen der größten multizentrischen Phase II Studie zu R-GemOx und anderer Referenzen) angenommen</li> <li>- Randomisierungsverhältnis von 2:1 (Glofit-GemOx n=180, R-GemOx n=90)</li> <li>- Eine Zwischenanalyse ist geplant, wenn 97 (70 %) der OS-Ereignisse (Todesfälle) dokumentiert sind und alle Patienten randomisiert wurden. Es wird angenommen, dass beides etwa 20 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten eintritt.</li> <li>- Die finale Analyse ist geplant, wenn 138 Todesfälle aufgetreten sind. Dies wird nach etwa 26 Monaten erwartet. 138 Ereignisse sind erforderlich um unter der Annahme einer Exponentialverteilung für das OS einen Gruppenunterschied von 7,3 Monaten im medianen OS (Hazard-Ratio von 0,6) im Log-Rank-Test mit 80%iger Power bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 festzustellen.</li> <li>- Es wurde ein Rekrutierungszeitraum von 17 Monaten, eine Follow-Up Phase von 9 Monaten nach Randomisierung des letzten Patienten und eine jährliche Drop-Out Rate von 2 % angenommen.</li> </ul> <p><u>Fallzahlbestimmung der chinesischen Subpopulation:</u></p> <p>Die chinesische Subpopulation sollte etwa 80 Patienten umfassen. Für den Fall, dass nicht ausreichend Patienten chinesischer Abstammung während der globalen Rekrutierungsphase erreicht worden wären, war eine erweiterte Rekrutierung in China geplant. Da in der globalen Rekrutierungsphase bereits eine adäquate Anzahl an Patienten in chinesischen Studienzentren rekrutiert werden konnten, wurde keine zusätzliche Rekrutierungsphase in China durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt des OS ist eine Zwischenanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit geplant, wenn 70 % der OS-Ereignisse (70 Tode) dokumentiert wurden. Die Zwischenanalyse wird voraussichtlich etwa 20 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten durchgeführt.</p> <p>Der Sponsor kann die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen. Gründe für einen frühzeitigen Studienabbruch sind unter anderem:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inzidenz und Schwere der UE, in dieser oder anderen Studien deuten auf eine potentielle Gesundheitsgefährdung der Patienten hin</li> <li>- Unzureichende Patientenrekrutierung</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt durch ein interaktives (Voice/Web) Response System (Interactive voice or web-based response system, IxRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 2:1 (Glofit-GemOx oder R-GemOx). Die Stratifizierung erfolgt gemäß den folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der vorherigen Therapielinien für DLBCL (1 vs. <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Ansprechen auf die vorherige systemische Therapie (rezidiert vs. refraktär)</li> </ul> <p>Der Anteil der Patienten mit platin-refraktärer Erkrankung wurde auf etwa 20 % der Gesamtzahl der randomisierten Patienten begrenzt.</p> <p>Die Aufnahme von Patienten welche vor Studienteilnahme mehr als eine Therapielinie durchlaufen haben wurde auf etwa 65 % der Gesamtanzahl aller randomisierten Patienten begrenzt.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>STARGLO ist eine open-label Studie.</p> <p>a) Nein b) Nein c) IRC ist verblindet. Prüferärzte sind nicht verblindet.</p> <p>Die Studie ist weder für Patienten noch für Prüferärzte verblindet. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein IRC. Zusätzlich wurde das Ansprechen durch Prüferärzte bewertet. Der Sponsor hatte bis zur offiziellen Bekanntgabe der Studienergebnisse keinen Zugriff auf die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>In der primären Analyse der Studie wird die Gleichheit der OS-Verteilung zwischen Glofit-GemOx im Vergleich zu R-GemOx getestet:</p> <p><math>H_0: OS_{\text{Glofit-GemOx}} = OS_{\text{R-GemOx}}</math> versus</p> <p><math>H_1: OS_{\text{Glofit-GemOx}} \neq OS_{\text{R-GemOx}}</math></p> <p>Der Vergleich erfolgt mittels einem zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test auf dem 0,05 Niveau. Die Stratifikationsfaktoren wurden unter 8b angeführt.</p> <p>Mittels Kaplan-Meier Kurven werden die OS-Verteilungen für die Behandlungsarme dargestellt und das mediane OS geschätzt, sofern möglich. Die Berechnung des 95% Konfidenzintervalls des medianen OS erfolgt auf Grundlage der Methode von Brookmeyer- und Crowley. Der Behandlungseffekt wird mittels Cox-Proportional-Hazard Analyse als stratifizierte Hazard Ratio inklusive 95% Konfidenzintervalle ausgedrückt.</p> <p>Einzelheiten zu interkurrenten Ereignissen, den Sensitivitätsanalysen, der Bewertung der Proportional-Hazards-Annahme und konkurrierenden Risiken in den Analysen von Time-to-Event-Endpunkten sind dem statistischen Analyseplan zu entnehmen.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Um das Auftreten eines Typ I Fehlers bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von <math>\alpha=0,05</math> zu kontrollieren, wird ein hierarchisches Testverfahren angewendet, um so für multiples Testen zu kontrollieren. Endpunkte die Teil des hierarchischen Testverfahrens sind, sind folgende: PFS beurteilt durch IRC, Beste Gesamt-CR-Rate beurteilt durch IRC und DOCR beurteilt durch IRC.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die weiteren sekundären Endpunkte: PFS beurteilt durch den Prüfarzt, Beste Gesamt-CR-Rate beurteilt durch den Prüfarzt, Beste ORR, beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt anhand einer PET/CT, DOCR beurteilt durch den Prüfarzt, DOR beurteilt durch das IRC und den Prüfarzt und Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) der körperlichen Funktionsfähigkeit, Fatigue und lymphom-spezifischer Symptome werden ohne Adjustierung für multiples Testen analysiert.</p> <p><i>Auswertungsmethodik je Endpunkt:</i></p> <p><b>PFS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intent-to-treat (ITT)-Population</li> <li>- gleiches Vorgehen wie bei der OS Analyse</li> </ul> <p><b>CR-Rate und ORR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ITT-Population</li> <li>- CR-Rate und ORR und deren 95 % Konfidenzintervalle mittels Clopper-Pearson für jeden Behandlungsarm</li> <li>- Vergleich der CR Rate und ORR zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test</li> <li>- Ansprechen nach Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie wurde nicht in die Analyse der CR-Rate und des ORR einbezogen</li> </ul> <p><b>DOR und DOCR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ITT-Population</li> <li>- gleiches Vorgehen wie bei der OS Analyse, nur ohne Stratifizierung</li> </ul> <p><b>TTD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ITT-Population für die Analyse der TTD</li> <li>- Analyse anhand EORTC QLQ-C30 für körperliche Funktion und Fatigue Skala, sowie für die FACT-Lym LymS Skala</li> <li>- Anzahl und Anteil der Patienten mit klinisch bedeutsamer Verschlechterung werden für die EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion und Fatigue Skalen, sowie die FACTLym LymS nach Behandlungsarm zusammengefasst</li> <li>- 95 % Konfidenzintervalle für jeden Behandlungsarm werden nach Clopper-Pearson berechnet</li> </ul> <p><b>PRO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Rücklaufquoten erfolgt für alle Patienten, für die ein dokumentierter Wert zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorliegt.</li> <li>- EORTC QLQ-C30 Skalen und FACT-Lym LymS</li> <li>- Zusammenfassende Statistiken (Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum) der Punktzahl(en) und Änderung(en) der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Punktzahl(en) vom Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt nach Behandlungsgruppen werden dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mixed-Effects-Modelle mit wiederholten Messungen werden für den Vergleich der Behandlungsarme angewandt.</li> </ul>
<b>12b</b>	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Sensitivitätsanalysen: Da bei mehr als 5 % der Patienten (24/274 Patienten) Diskrepanzen in der Stratifizierung zwischen dem eCRF und dem IxRS auftraten, wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der im eCRF erfassten Stratifizierungsfaktoren für den primären Endpunkt OS und den sekundären Endpunkt PFS durchgeführt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf den primären Endpunkt OS zu ermitteln.</p> <p>Subgruppenanalysen: Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt OS durchgeführt sowie post-hoc für die sekundären Endpunkte PFS beurteilt durch IRC und die CR-Rate beurteilt durch IRC und sind als explorativ zu bewerten.</p> <p>Folgende Merkmale wurden als Subgruppenvariablen verwendet: Alter (&lt; 65, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich), Ethnische Zugehörigkeit (Hispanisch oder Lateinamerikanisch, Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch, keine Angabe und Unbekannt), Ethnizität (Kaukasisch, Dunkelhäutig/Afroamerikanisch, Asiatisch, Indigener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, Unbekannt), Body mass index (unterteilt in Quartile), ECOG Status (0, 1, 2), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, ≥ 2), Refraktär oder rezidiert gegenüber der letzten Therapie, Erstdiagnose (Nicht-GCB, GCB, Unklassifiziert), Ann Arbor Stadium bei Studieneintritt (Stadium I, II, III, IV), vorherige SZT (Ja, Nein), Doppelexpressor-Lymphom (Ja, Nein), Score des internationalen prognostischen Indexes bei Studieneintritt (0, 1, 2, 3, 4, 5), vorherige CAR-T-Zelltherapie (Ja, Nein), Refraktär oder rezidiert gegenüber vorheriger Platinumtherapie, Refraktär oder rezidiert gegenüber vorheriger anti-CD20 Therapie, Primär refraktäre Erkrankung oder Rückfall innerhalb eines Jahres nach der Erstdiagnose (Ja, Nein), Primär refraktäre Erkrankung oder Rückfall innerhalb eines Jahres nach Erstlinientherapie (Ja, Nein), Refraktär gegenüber Erstlinientherapie (Ja, Nein), Refraktär gegenüber jeder Therapielinie (Ja, Nein), Früher Rückfall nach autologer SZT: Progression ≤ 12 Monaten nach Abschluss (Ja, Nein), Doppelt Refraktär gegenüber einer vorherigen Behandlung auf Basis von anti-CD20 oder Anthracycline (Ja, Nein), Bulky Disease: größte Läsion ≥ 10 cm (Ja, Nein), Ursprungszelle: gruppierte Daten nach IHC und Genexpression (Activated B-cell-like, Germinal Center B-cell-like, Nicht klassifiziert), Studieneinschreibung nach geografischer Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt)</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im</p>	<p>Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>Glofit-GemOx-Arm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 183</li> <li>b) 172</li> <li>c) 183</li> </ul> <p><b>R-GemOx-Arm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 91</li> <li>b) 88</li> <li>c) 91</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</b></p> <p><b>Glofit-GemOx-Arm (n=97)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tod (n=80)</li> <li>Patientenwunsch (n=10)</li> <li>Lost to Follow-Up (n=5)</li> <li>Andere (n=2)</li> </ul> <p><b>R-GemOx-Arm (n=63):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tod (n=52)</li> <li>Patientenwunsch (n=8)</li> <li>Lost to Follow-Up (n=2)</li> <li>Arztentscheidung (n=1)</li> </ul> <p><b><u>Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind:</u></b></p> <p><b>Glofit-GemOx-Arm (n=106)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krankheitsprogression (n=41)</li> <li>UE (n=28)</li> <li>Tod (n=15)</li> <li>Arztentscheidung (n=7)</li> <li>Patientenwunsch (n=7)</li> <li>Andere (n=2)</li> <li>Symptomatische Verschlechterung (n=4)</li> <li>Nicht ausreichendes Ansprechen (n=1)</li> <li>Protokollabweichung (n=1)</li> </ul> <p><b>R-GemOx-Arm (n=65):</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsprogression (n=38) UE (n=7) Tod (n=3) Patientenwunsch (n=7) Lost to Follow-Up (n=1) Symptomatische Verschlechterung (n=4) Nicht ausreichendes Ansprechen (n=4) Protokollabweichung (n=1)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Studienpatienten: 23. Februar 2021 Clinical Cut-off für die präspezifizierte Zwischenanalyse vom OS: 29. März 2023 Clinical Cut-off: 16. Februar 2024 Letzter Besuch eines Studienpatienten: noch laufend
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt es sich um eine laufende Studie. Die Gesamtdauer der Studie, vom Screening bis zum Ende der Studie, wird voraussichtlich etwa 5 Jahre betragen.

**a: nach CONSORT 2010.**

AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CCD: Clinical cutoff date; CD: Unterscheidungsgruppen (Cluster of differentiation antigen), cm: Zentimeter; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus disease 2019); CR: komplette Remission (Complete response); CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine clearance); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome); CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DHAC: Dexamethason, Cytarabin, Caroplatin; DHAP: Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); DOCR: Dauer der kompletten Remission (Duration of complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life–Core 30 Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol 5-Level 5-Dimension Questionnaire; FACT-Lym LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Lymphoma subscale; GCB: Germinal center B-cell; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin oder Caroplatin; GemOx: Gemcitabin plus Oxaliplatin; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HBcAb: HBV-c-Antikörper (Hepatitis B core antibody); HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B surface antigen); HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICANS: Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; iDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee); iDCC: Unabhängigen Datenkoordinierungszentrum (Independent Data Coordinating Center); INV: Prüfarzt (Investigator); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); IxRS: Interaktives (Voice/Web) Response System (interactive voice or web-based response system); ITT: Intention to treat; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MAb: Murine monoklonale Antikörper; NCI: National Cancer Institute; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified); NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie; PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); PK: Pharmakokinetik; PR: Partielle Remission (Partial response); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported outcome); R/R: Rezidiert/refraktär; R-GemOx: Rituximab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin; SAP: Statistischer Analyseplan; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SZT: Stammzellentransplantation; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung (Time to deterioration); TLS: Tumor-Lyse-Syndrom; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal); VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; WHO: World Health Organization; z. B.: zum Beispiel; ZNS: Zentralnervensystem

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

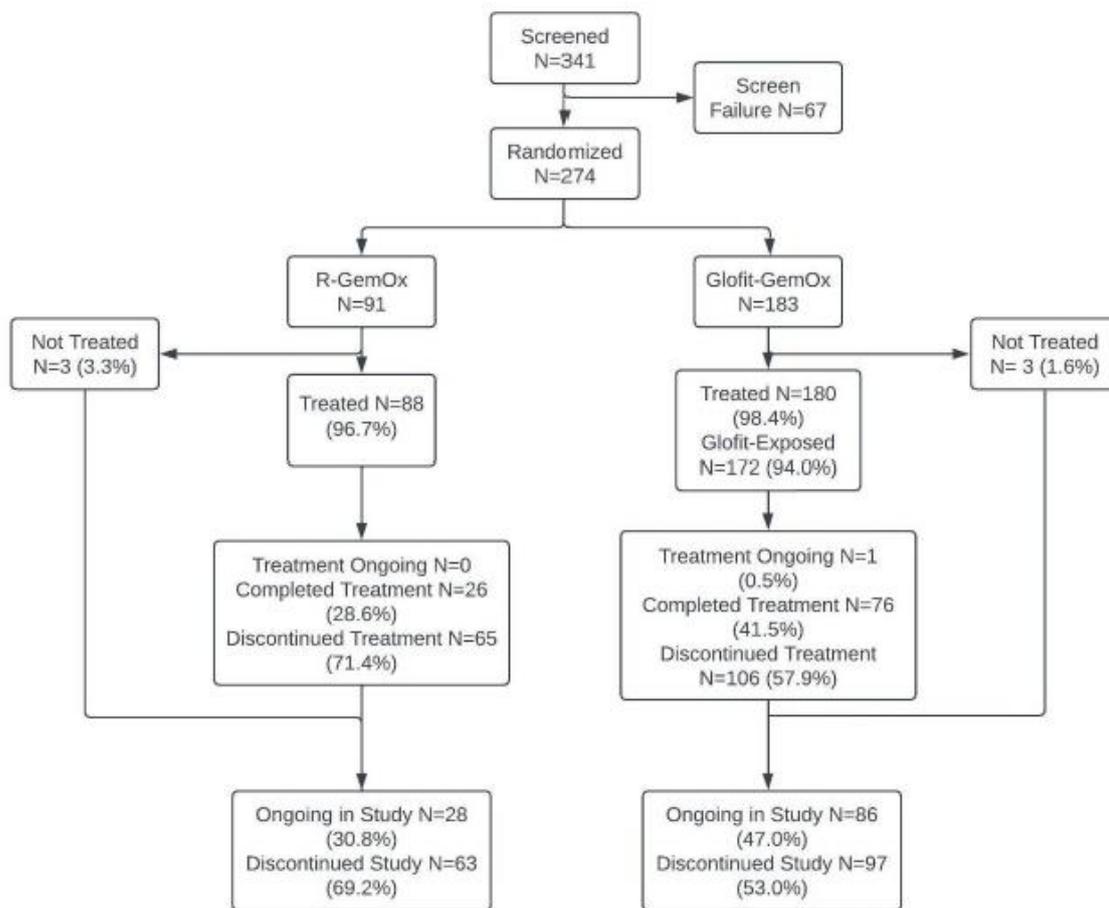


Abbildung 4-9: Patientenfluss STARGLO Studie (Datenschnitt: 16. Februar 2024)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STARGLO

**Studie: STARGLO (GO41944)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll, Version 7, 22.09.2023: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Glofitamab In Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin In Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	[CSP] (40)
Studienbericht, Report No. 1130634, 16.02.2024: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Glofitamab In Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin In Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	[CSR] (38)
Statistischer Analyseplan, Version 5, 11.05.2023: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Glofitamab In Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin In Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	[SAP] (39)

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral

durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (Voice/Web Response System, IxRS). Die Randomisierung erfolgt stratifiziert anhand der Anzahl vorheriger Therapielinien für DLBCL und das Ansprechen auf vorherige systemische Therapien. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Glofit-GemOx oder R-GemOx).

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

---

---

2.

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

ja       unklar       nein

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

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (Voice/Web Response System, IxRS).

---

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gab noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Scheitern des kurativen Therapieansatzes****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes progressionsfreies Überleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Die Bewertung von Progression erfolgte anhand der klar definierten, objektiven Lugano-Kriterien. Der Tod eines Patienten ist klar und objektiv bestimmbar. Die Bewertungen erfolgten durch ein IRC. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Jedoch kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

---

#### Endpunkt: EQ-5D VAS

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes EQ-5D VAS wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Jedoch kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Jedoch kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: FACT-LymS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Erhebung des Endpunktes FACT-LymS wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Jedoch kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die Analyse dieser Endpunkte erfolgte gemäß internationaler Standards auf der Safety-Population. Es wurden alle Patienten, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer tatsächlichen erhaltenen Studienmedikation analysiert („as treated“). Diese Vorgehensweise wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bedingt durch das offene Studiendesign werden bestimmte Verträglichkeitsendpunkte als hoch verzerrt betrachtet, insofern sie nicht mittels objektiver Kriterien erfasst werden können. Hierzu zählen insbesondere unerwünschte Ereignisse, die patientenberichtet sind und durch patientenindividuelle Veränderungen der Wahrnehmung und/oder Empfindungen gekennzeichnet sind.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

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

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

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

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

---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

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

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

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

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

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

---

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen**

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.