Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glofitamab Monotherapie (COLUMVI®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 18
4.2.1 Fragestellung 18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 20
4.2.3 Informationsbeschaffung 22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 27
4.2.5.3 Meta-Analysen 35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 44
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 45
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 47
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 50
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 55
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 57
4.3.2 Weitere Unterlagen 57

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 57
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 57
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 57
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 58
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 58
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 60
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 60
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 60
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 60
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 61
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 62
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 62
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 63
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 63
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 64
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 64
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 64
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 65
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 67
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 67
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 69
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 69
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 78
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen 79
4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 82
4.3.2.3.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 85
4.3.2.3.3.4 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen 89
4.3.2.3.3.5 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)– weitere Untersuchungen 92
4.3.2.3.3.6 FACT-LymS – weitere Untersuchungen 95
4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 98
4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 106
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 107
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 107
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 107
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 107
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 112
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 112
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 112

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 113
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 113
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 113
4.6 Referenzliste ... 114
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 119
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 122
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 124
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 125
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 154
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 182
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen ... 200

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 15
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 21
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 53
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 56
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 56
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 58
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 58
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 59

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 59
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 59
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 61
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 62
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 62
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 62
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population, Datenschnitt: 17. Mai 2024) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-35: Datenschnitte in NP30179 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 78
Tabelle 4-38: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 79
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (ITT-Population) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt des besten Gesamtansprechens (Bewertung durch IRC, ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der kompletten Remission (DOCR) (Bewertung durch IRC) (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-49: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen 89
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-51: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen); Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 10 % - ITT-Population 91
Tabelle 4-53: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-55: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen); Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 10 % – ITT-Population 94
Tabelle 4-57: Operationalisierung von FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 95
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-59: Rücklaufquote für FACT-LymS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung um 9 Punkte bzw. 15 % (ITT-Population [Kohorten D3 und D5]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Endpunkte der Generellen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 17. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte der Spezifischen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 17. Mai 2024) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-65: Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-66: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 (Datenschnitt 17. Mai 2024) 109
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 112
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NP30179 155
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NP30179 183

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, Datenschnitt 17. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 81

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (ITT-Population, Datenschnitt 17. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der kompletten Remission (DOCR) (Bewertung durch IRC) (ITT-Population, Datenschnitt 14. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Abbildung 4-6: Patientenfluss NP30179 (Datenschnitt 17. Mai 2024) 181

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

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-cell)
ADA	Anti-Drug-Antikörper (Anti Drug Antibody)
AESI	A priori definiertes UE von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BMI	Body mass index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best overall response)
BR	Bendamustin, Rituximab
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CCOD	Klinischer Stichtag (Clinical cut-off date)
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	komplette Remission (Complete response)
CRS	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (Cytokine release syndrome)
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical trial protocol)
d	Tag
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose limiting toxicitiy)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	Bedeutung
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	Elektronischen Prüfbogen (Electronic case report form)
EDC	Elektronischen Datenerfassungssystem
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FDA	U.S. Food and Drug Agency
FDG-PET	Positronen-Emissions-Topografie mit Fluorodeoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal center B-cell
ggf.	Gegebenenfalls
GpT	Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro pre-treatment)
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HGBCL	Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High grade B-cell lymphoma)
HLT	Highest Level Term
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
i. d. R.	In der Regel
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
INV	Prüfarzt (Investigator)
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee)
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-related reaction)

Abkürzung	**Bedeutung**
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m^2	Quadratmeter
Max	Maximum
MCL	Mantelzelllymphom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
Min	Minimum
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm^2	Quadratmillimeter
mm^3	Kubikmillimeter
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal residual disease)
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MZL	Marginalzonen-Lymphom
N	Anzahl der Patienten in der Studie
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)
OBD	Optimale biologische Dosis
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PD	Krankheitsprogression (Progressive disease)

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PK	Pharmakokinetik
PMBCL	primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal B cell lymphoma)
PR	Partielle Remission (Partial response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient reported outcome)
PT	Preferred term
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab
Q2W	Alle 2 Wochen
Q3W	Alle 3 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose)
RQ	Rücklaufquote
R/R	Rezidiviert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SDI	Stabiles Krankheitsbild (Stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System organ class
STIAMP	Suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab, Lenalidomid
TCB	T-Zell-Antikörper (T-cell antibody)
TFCR	Zeit bis zur ersten kompletten Remission (Time to first complete response)

Abkürzung	**Bedeutung**
TFOR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to first objective response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
trFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
TTE	Time to event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
µL	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien erfolgt mit dem Ziel, möglichst langanhaltende Remissionen zu erreichen.

Obwohl den Patienten inzwischen vielversprechende Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ist das Rezidivrisiko weiterhin hoch und Remissionen können nur teilweise erzielt werden.

Dementsprechend besteht für die betroffenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien ein hoher ungedeckter Bedarf für effektive Behandlungsoptionen, die eine lange progressions- und therapiefreie Zeit ermöglichen.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Glofitamab (COLUMVI®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Datenquellen

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern sowie der Suche auf der Internetseite des G-BA konnten keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized controlled trial) identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprechen. Die open-label Phase I/II Studie NP30179 stellt trotz fehlender Vergleichsgruppe die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Da die Studie NP30179 zudem die Grundlage für die Zulassung war, werden die Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Die Darstellung erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation von Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien (Studienarme D2 [Sub. 2], D3 und D5 der Zulassungsstudie NP30179).

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	Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.

Prüfintervention	E2	Glofitamab als Monotherapie gemäß Fachinformation.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja: • Axicabtagen ciloleucel *oder* • Lisocabtagen maraleucel *oder* • Tisagenlecleucel *oder* • Allogene SZT *oder* • Autologe SZT 3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: • Epcoritamab *oder* • Loncastuximab tesirin *oder* • Polatzumab Vedotin (Pola) + Bendamustin + Rituximab (BR) *oder* • Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)	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 genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; BR: Bendamustin, Rituximab CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; Pola: Polatzumab Vedotin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab + Lenalidomid; 3L+: mindestens 2 vorherige Therapielinien

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 G-BA-Verfahrensordnung. Die Studie NP30179 erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Anhaltspunkt“ bei der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Mit Glofitamab (Monotherapie) steht für diese Patienten eine

effektive Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die eine lange progressions- und therapiefreie Zeit ermöglicht.

Ein entscheidender Schritt zum Erzielen einer langanhaltenden Remission ist ein Ansprechen auf die Therapie. Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Monotherapie) an (komplette Remission [CR; Complete response] oder partielle Remission [PR, Partial response]). Bei 40,0 % der Patienten war das **beste Gesamtansprechen** (BOR, Best overall response) eine **CR**. Nach einem Jahr befanden sich noch ca. drei Viertel dieser Patienten, nach zwei Jahren noch über die Hälfte dieser Patienten und nach drei Jahren noch über 45 % dieser Patienten in CR (1). Im Median lag die Dauer der kompletten Remission (**DOCR,** Duration of complete respone**)** bei 29,8 Monaten. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidivs ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patienten beachtenswert.

Unter einer Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) bleibt die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für diese stark vortherapierten Patienten auf einem akzeptablen Niveau und wird nicht durch aufgetretene unerwünschte Ereignisse (**UE)** dauerhaft beeinträchtigt. Die chemotherapiefreie, zeitlich begrenzte Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es sind positive Ergebnisse von Glofitamab (Monotherapie) bei Patienten mit R/R DLBCL in der Mortalität und Morbidität zu verzeichnen, zudem zeigt sich ein für die Indikation erwartbares und klinisch sehr gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Mit Glofitamab (Monotherapie) erreicht ein bedeutender Teil der schwer vorbehandelten Patienten eine langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und begrenzter Therapiedauer. Die sofort verfügbare Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) bedeutet für die Patienten einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Glofitamab (Monotherapie) als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da u. a. bekannte belastende Nebenwirkungen und Langzeitfolgen von Chemotherapien hier nicht zu erwarten sind.

In der Gesamtschau muss jedoch festgehalten werden, dass keine Studie vorliegt, die im Rahmen des AMNOG eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zulässt. Daher wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet. Für Glofitamab (Monotherapie) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet somit kein Zusatznutzen 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 Glofitamab (COLUMVI®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in folgenden Patientenpopulationen:

- 3L+ DLBCL Chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-ja, Stammzelltransplantation (SZT)-ja: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT in Frage kommen,
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie sowie eine SZT nicht in Frage kommen?

Die Bewertung erfolgt auf Basis der entsprechenden Patientenpopulationen (Studienarme D2 [Sub. 2], D3 und D5) aus der open-label Phase I/II Zulassungsstudie NP30179 (siehe 4.3.2.3.3).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Glofitamab (Monotherapie) wird anhand der Studie diskutiert und wie folgt konkretisiert:

Patientenpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Intervention

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

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

Vergleichstherapie

Das Dossier bezieht sich für diese zwei Patientenpopulationen auf folgende zVT:

- 3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja:
    - Axicabtagen ciloleucel *oder*
    - Lisocabtagen maraleucel *oder*
    - Tisagenlecleucel *oder*
    - Allogene SZT *oder*
    - Autologe SZT

- 3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
    - Epcoritamab *oder*
    - Loncastuximab tesirin *oder*
    - Polatzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) *oder*
    - Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

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.

Kriterien für den Einschluss randomisiert kontrollierte Studien

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

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Glofitamab als Monotherapie gemäß Fachinformation.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	3L+ DLBCL CAR-T-ja, SZT-ja: • Axicabtagen ciloleucel *oder* • Lisocabtagen maraleucel *oder* • Tisagenlecleucel *oder* • Allogene SZT *oder* • Autologe SZT 3L+ DLBCL CAR-T-nein, SZT-nein: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: • Epcoritamab *oder* • Loncastuximab tesirin *oder* • Polatzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) *oder* • Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)	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 genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; BR: Bendamustin + Rituximab; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; Pola-BR: Polatzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab + Lenalidomid; 3L+: mindestens 2 vorherige Therapielinien

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 Glofitamab (Monotherapie) in der Indikation DLBCL nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien zu identifizieren, wurde am 11. März 2025 eine systematische, bibliographische 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 (2) 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden am 11. März 2025 entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR, CTIS, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA clinical Data) und das Arzneimittel-Informationssystem AMIce nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Glofitamab (Monotherapie) 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[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

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

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 Rechercheschritte. Begründen Sie 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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 NP30179 zu Beginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demographische und allgemeine Charakteristika
    - Alter bei Screening
    - Geschlecht
    - Ethnie
    - Ethnische Zugehörigkeit
    - Body mass index (BMI) zur Baseline
- Krankheitsspezifische Charakteristika
    - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zur Baseline
    - Tumorstadium bei Screening (Ann-Arbor)
    - Bulky Disease (> 6 cm)
    - Summe Tumordurchmesser bei initialer Behandlung
    - Tumorhistologie
    - Anzahl der Risikofaktoren für Internationaler Prognostischer Index (IPI)
    - Anzahl vorheriger Therapielinien
    - Refraktär oder rezidiviert zur vorhergehenden Therapie

- Refraktär oder rezidiviert zu einer vorangegangenen CAR-T-Zelltherapie
- Zeit seit letzter Therapie

Patientenrelevante Endpunkte

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der Studie NP30179:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben
  - Tumoransprechen
  - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
  - FACT-LymS
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

Mortalität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab (Monotherapie) in der Kategorie Mortalität werden die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogen.

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS, Overall survival) erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod jedweder Ursache und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung überleben. Gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gilt als patientenrelevant, wie sich Patienten fühlen, ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen können und ob sie überleben (3). Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter, patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab (Monotherapie) in der Kategorie Morbidität werden die Ergebnisse der Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival), Tumoransprechen und Symptomatik anhand der Items des European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

Das Auftreten eines Rezidivs im DLBCL bedeutet für Patienten den Beginn einer weiteren Therapielinie, welche physische und psychische belastende Begleiterscheinungen mit sich bringt. Das Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustandes durch Aufhalten bzw. Hinauszögern des Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel. In der Versorgungsrealität wurde eine kontinuierliche Abnahme des PFS von Therapielinie zu Therapielinie beobachtet (4). Daher ist das PFS unmittelbar patientenrelevant. Ein therapeutisches Ziel für die in der Regel (i. d. R.) stark vorbehandelten Patienten mit R/R DLBCL ist außerdem die Verlängerung der therapiefreien Zeit. Eine Verlängerung des PFS bedeutet neben dem Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik auch ein Hinauszögern des Bedarfs von Folgetherapien mit möglichen Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Daraus resultiert auch eine potentielle Verlängerung der therapiefreien Zeit. Aus diesem Grund bewertet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (5). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (6).

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums. Es ist im Kontext von PFS und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Das Tumoransprechen wird im vorliegenden Dossier als bestes Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) und Dauer der kompletten Remission (DOCR, Duration of complete response) abgebildet.

Bestes Gesamtansprechen

Das beste Gesamtansprechen (BOR, Best overall response) eines Patienten ist das bestmögliche Therapieansprechen, das von einem Patienten im Rahmen der Studie erreicht wurde. Erzielt werden konnte eine komplette Remission (CR, Complete response), ein partielle Remission (PR, Partial response), ein stabiles Krankheitsbild (SDI, Stable disease) oder eine Krankheitsprogression (PD, Progressive disease). Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgt durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) unter Anwendung der Standardkriterien für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL, Lugano-Kriterien 2014 (7)).

Dauer der kompletten Remission

Je länger die Wirksamkeit der Therapie auf die Erkrankung anhält und je länger die damit einhergehende therapiefreie Zeit ist, umso länger lässt sich auch eine Beeinträchtigung durch die erkrankungsbedingten Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern (8). Hierbei stehen neben den körperlichen Auswirkungen auch die positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität im Fokus, wobei auch die psychische Gesundheit von großer Bedeutung ist. Da ein Rezidiv bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) mit einer

Verschlechterung der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Progression einhergeht, sollte folglich eine möglichst lange Remission angestrebt werden (9). Zudem ist ein lang andauerndes Ansprechen ähnlich wie das PFS verbunden mit einer Verlängerung der therapiefreien Zeit. Auch die FDA hat die DOCR in einarmigen Studien als grundlegende Evidenz zur beschleunigten Zulassung bereits anerkannt, wenn Tumorregressionen auf das angeführte Medikament zurückgeführt werden konnten (10).

Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Therapieeffekt (11). Die Beurteilung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung (VerfO) als patientenrelevant (3, 12). Der zur Bewertung der Symptomatik verwendete EORTC QLQ-C30 ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert worden (13–16). Die Domänen des Messinstruments mit Bezug auf die Symptomatik umfassen Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Obstipation. Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (13, 17).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung von Patienten kann mittels Fragebögen gemessen werden. Hierbei unterscheidet sich die Belastbarkeit der Betroffenen während der Krankheit und der durchgeführten Interventionen. Die Daten sollten mit einem validierten Instrument erhoben werden. Die gewonnenen Daten liefern Erkenntnisse über den Einfluss der Therapie und der Erkrankung auf die Lebenssituation der Patienten (18). Mittels der erhobenen Daten können die Bedürfnisse der Patienten angemessen und umfassend berücksichtigt werden. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz (19).

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein krebsspezifisches Instrument zur Erhebung tumorspezifischer Symptome sowie der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Die Skalen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich auf die Domänen körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktion (13). Der Fragebogen ist validiert und findet bereits in anderen onkologischen Nutzenbewertungen Verwendung (13, 15, 16, 20). Veränderungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (17, 21).

FACT-LymS

Zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von an NHL erkrankten Patienten eignet sich der Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) Fragebogen (22, 23). Dieser umfasst vier Dimensionen des Wohlbefindens, das körperliche, soziale/ familiäre, emotionale und funktionale Wohlbefinden sowie die hier verwendete Subskala FACT-LymS, die zusätzlich Lymphom-spezifische Aspekte misst (16). Dabei werden unter anderem B-Symptome, Schlafstörungen, Schmerz, Sorgen und Unsicherheiten in Bezug auf die Zukunft erfragt (23). Die Reliabilität und Validität des Befragungswerkzeugs wurde in Krebsstudien bereits ausführlich dargelegt (16, 23, 24). Eine Veränderung in der FACT-LymS um mindestens drei Punkte gilt als klinisch relevant (22, 25), für die Auswertungen in diesem Dossier werden allerdings die Responderanalysen mit der vom IQWiG geforderten 15 %-Schwelle berechnet (entspricht einer Änderung des FACT-LymS von 9 Punkten).

Verträglichkeit

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

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 27.0) kodiert (26). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 4.03 (27), dargestellt. Laut Studienprotokoll sollen Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.

Generelle Verträglichkeit

Die Generelle Verträglichkeit wird mit folgenden Endpunkten dargestellt:

- Patienten mit (jeglichem) UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
    - Patienten mit UE Grad 3
    - Patienten mit UE Grad 4
    - Patienten mit UE Grad 5

- Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

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

Spezifische Verträglichkeit

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

Folgende AESI wurden definiert und werden hier dargestellt:

<u>AESI - Glofitamab</u>

- CRS
- Neurologische Ereignisse
- Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
- Febrile Neutropenie
- Erhöhte Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin)
- Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
- Tumor Flare-Reaktion
- Pneumonitis oder Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)
- Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)

<u>AESI – Obinutuzumab</u>

- Sekundäre Malignome

<u>AESI – Glofitamab und Obinutuzumab</u>

- Tumor-Lyse-Syndrom

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird unter anderem im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (3, 12).

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Verträglichkeitspopulation: Die Analysepopulation für die Verträglichkeitssendpunkte umfasst alle Patienten mit DLBCL aus den Kohorten D2 [Sub. 2], D3 und D5, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Intention to treat (ITT) Population: Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasst alle Patienten mit DLBCL nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien aus den Kohorten D2 [Sub. 2], D3 und D5, die gemäß Gruppenzuteilung Glofitamab als Monotherapie in den Dosierungen 2,5/10/30 mg erhalten sollten. Die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten erfolgte ausschließlich in Teil III der Studie. Somit können die Ergebnisse nur für die Kohorten D3 und D5 dargestellt werden.

Statistische Analysen/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse der Studie NP30179 werden generell durch geeignete Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden weder Behandlungsarm noch Stratifizierungsfaktoren in das statistische Modell der Punktschätzer einbezogen.

Time-to-Event-Analysen

Für die Time-to-Event (TTE) Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) 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.

Analyse binärer Endpunkte

Binäre Endpunkte wurden durch die Anzahl und den Anteil der Patienten mit Ereignis mit zugehörigen 95 %-KI dargestellt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte 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) untersucht.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil Patienten mit Ereignis mit zugehörigen 95 %-KI dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame

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

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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 4.3.1.3.2).

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: 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 (GO41944)	ja	ja	laufend	Datenschnitte: 29. März 2023 16. Februar 2024	• Glofit-GemOx • R-GemOx
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
STARGLO (GO41944)	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.

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.

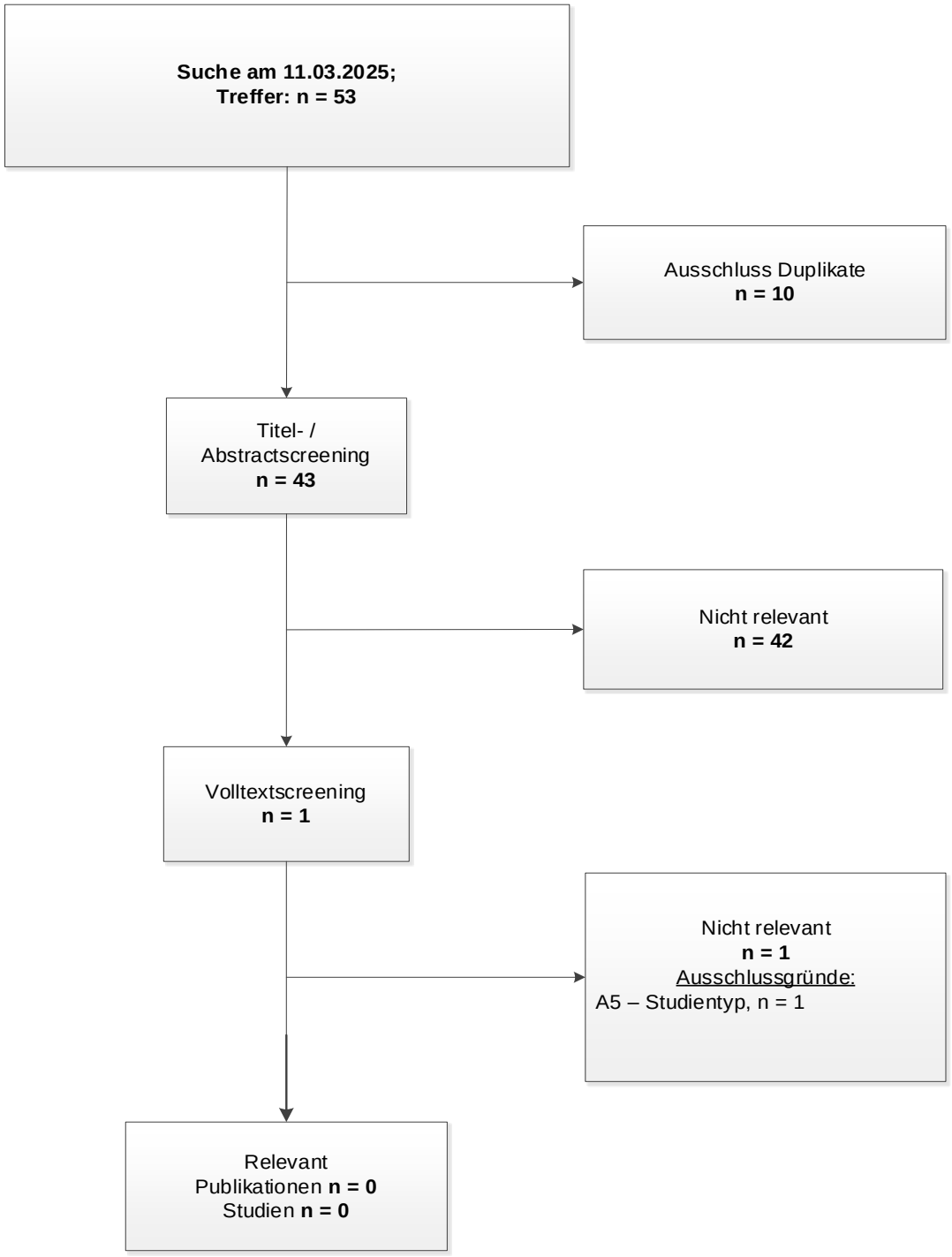


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT mit Glofitamab (Monotherapie) 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 im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

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[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.				

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Glofitamab (Monotherapie) 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. Über die Studienregisterrecherche wurden keine relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie in dem Arzneimittel Informationssystem (AMIce) (https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html) nach Ergebnisberichten: Nicht zutreffend, da keine RCT gefunden wurden.

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

Studien aus der Suche auf der Website des G-BA: Die Webseite des G-BA wurde zu Glofitamab (Monotherapie) durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

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 angegebenen Informationen bilden den Stand vom 11. März 2025 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern sowie der Suche auf der Internetseite des G-BA konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert werden. Für Glofitamab (Monotherapie) liegt keine vergleichende Studie vor, die einen Vergleich gegenüber der zVT ermöglicht. Dennoch zeigten sich in der open-label Phase I/II Zulassungsstudie NP30179 bei erwachsenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, auf dessen Basis die EMA am 07. Juli 2023 die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung für die Patientengruppe erteilte (28). Die Ergebnisse dieser einarmigen Studien sind insbesondere vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für das stark vortherapierte Patientenkollektiv einzuordnen. Zwar entspricht die Studie NP30179

aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung, dennoch folgt aus Gründen der Transparenz, der Vollständigkeit sowie insbesondere der klinischen Relevanz für die betroffenen Patienten eine Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Eine separate Darstellung der Populationen 3L+ DLBCL aufgeteilt nach CAR-T-Zelltherapie und SZT-Eignung ist aufgrund des Nichtvorliegens von etablierten und akzeptierten Kriterien nicht möglich. Die Darstellung erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation von Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systematischen Behandlungslinien (Studienarme D2 [Sub. 2], D3 und D5 der Zulassungsstudie NP30179).

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

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

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

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

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

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

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

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Aus Gründen der Transparenz, der Vollständigkeit sowie insbesondere der klinischen Relevanz für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der open-label Phase I/II Zulassungsstudie NP30179 in den Abschnitten 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

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.

Nicht zutreffend.

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 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

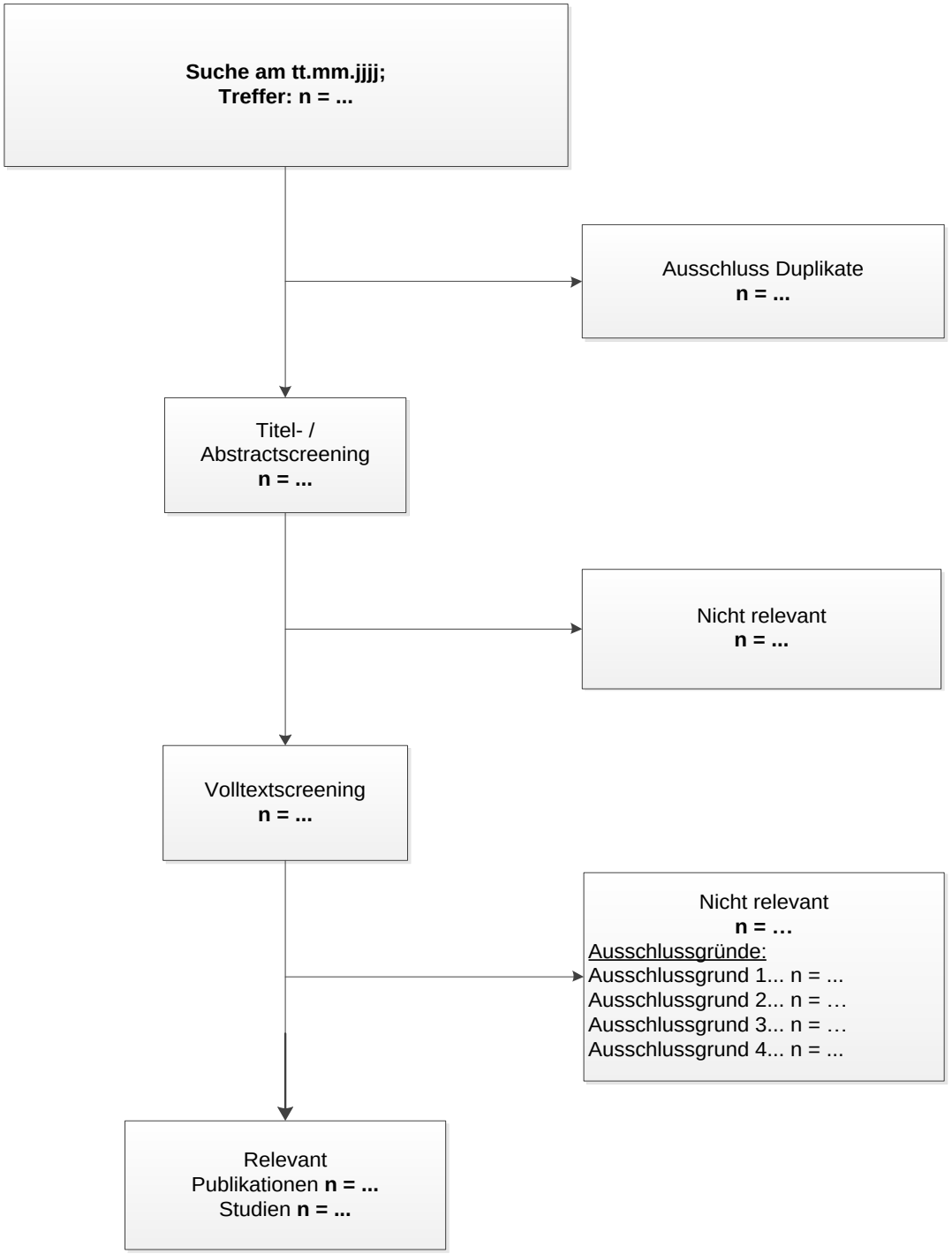


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Nicht zutreffend.

Aus Gründen der Transparenz, der Vollständigkeit sowie insbesondere der klinischen Relevanz für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien erfolgt die Charakterisierung der Studie in Abschnitt 4.3.2.3.2 sowie die Ergebnisdarstellung der Zulassungsstudie NP 30179 in Abschnitt 4.3.2.3.3.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch

für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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
NP30179	Multizentrische, open-label Phase I/II Dosis-Eskalations-Studie	Erwachsene Patienten mit R/R B-Zell NHL	• Vorbehandlung mit einer Einmaldosis Obinutuzumab an Tag 1 des 1. Behandlungszyklus • 12-Zyklen mit Glofitamab als Monotherapie in wiederholten 21-tägigen Behandlungszyklen Dosierung im ersten Zyklus: d8: 2,5 mg; d15: 10 mg; Alle darauffolgenden Zyklen: d1: 30 mg	Studienstart: • 14. Februar 2017 Datenschnitte: • 14.09.2021 (EMA 1) • 15.06.2022 (EMA 2) • 10.10.2022 (FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate) • 17.05.2024 (EMA 3) Studienende (geplant): 28.08.2027	34 Zentren in 13 Ländern: Spanien (6), Frankreich (5), USA (6), Australien (2), Belgien (2), Italien (3), Polen (3), Dänemark (1), Taiwan (2), Kanada (1), Tschechische Republik (1), Finnland (1), Neuseeland (1)	Primärer Endpunkt: • CR nach IRC Sekundäre Endpunkte: • CR nach Prüfarzt • DOCR • PFS • OS • Symptomatik • Lebensqualität • Verträglichkeit
Detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika in Anhang 4-E Abkürzungen: CR: komplette Remission; DOCR: Dauer der kompletten Remission; EMA: European Medicines Agency; EMA 1 bzw. EMA 2 bzw. EMA 3: Erster bzw. zweiter bzw. dritter EMA-Datenschnitt; FDA: Food and drug administration; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee; mg: Milligramm; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); RCT: randomisiert kontrollierte Studien (Randomized controlled trials); R/R: rezidiviert/refraktär						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population, Datenschnitt: 17. Mai 2024) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alter bei Screening in Jahren	
n	155
Mittelwert (SD)	63,1 (14,7)
Median	66
Min–Max	21 – 90
Altersgruppe (Jahre) bei Screening [n (%)]	
< 65	71 (45,8)
> 65	84 (54,2)
Geschlecht [n(%)]	
Männlich	101 (65,2)

Weiblich	54 (34,8)
Ethnie [n (%)]	
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	9 (5,8)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	121 (78,1)
Keine Angabe	21 (13,5)
Unbekannt	4 (2,6)
Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]	
Kaukasisch	119 (76,8)
Dunkelhäutig/Afroamerikanisch	3 (1,9)
Asiatisch	7 (4,5)
Unbekannt	26 (16,8)
BMI in kg/m² zur Baseline	
n	152
Mittelwert (SD)	25,73 (5,02)
Median	24,81
Min–Max	17,6 – 45,1
ECOG-PS zur Baseline [n (%)]	
0	69 (44,5)
1	84 (54,2)
2	1 (0,6)
Unbekannt	1 (0,6)
Tumorstadium bei Screening (Ann-Arbor) [n (%)]	
Stadium I	11 (7,1)
Stadium II	24 (15,5)
Stadium III	31 (20,0)
Stadium IV	85 (54,8)
Unbekannt	4 (2,6)
Bulky Disease (> 6 cm) [n (%)]	
Ja	64 (41,3)
Nein	90 (58,1)
Summe Tumordurchmesser bei initialer Behandlung in mm²	
n	153
Mittelwert (SD)	5 385,29 (6 242,16)
Median	3 415
Min–Max	48,7 – 40 152,0
Tumorhistologie [n (%)]	
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	110 (71,0)

Hochmalignes B-Zell-Lymphom	10 (6,5)
Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	6 (3,9)
Transformiertes follikuläres Lymphom	29 (18,7)
Anzahl der Risikofaktoren für IPI [n (%)]	
Gering (0, 1)	30 (19,3)
Mittel (2)	43 (27,7)
Hoch (3, 4)	82 (52,9)
Anzahl vorheriger Therapielinien [n (%)]	
2	61 (39,4)
3	48 (31,0)
> 3	46 (29,7)
Refraktär oder rezidiviert zur vorhergehenden Therapie [n (%)]	
Refraktär	130 (83,9)
Rezidiviert	25 (16,1)
Refraktär oder rezidiviert zu einer vorangegangenen CAR-T-Zellen Therapie [n (%)]	
Refraktär	46 (29,7)
Rezidiviert	6 (3,9)
Nicht zutreffend	103 (66,5)
Zeit seit letzter Therapie in Monaten	
n	150
Mittelwert (SD)	6,71 (15,33)
Median	2,7
Min–Max	0,3 – 147,3

Abkürzungen: BMI: Body mass index; cm: Zentimeter; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler prognostischer Index; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; m2: Quadratmeter; mm2: Quadratmillimeter; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung (Standard deviation)

Quelle: Anhang 4-G

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.

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

Die Studie ist dreiteilig und besteht aus einer Dosis-Eskalations-Phase, in der Glofitamab als Monotherapie verabreicht wird (Teil I), einer Dosis-Eskalations-Phase, in der Glofitamab als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab verabreicht wird (Teil II) und einer Dosis-Expansions-Phase, in der Glofitamab ebenfalls als Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab verabreicht wird (Teil III).

Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier beziehen sich auf die Daten von Patienten mit R/R DLBCL aus der D2 [Sub. 2], der D3 und der D5 Kohorte, die mit der dem Label entsprechenden Dosierung behandelt wurden. Das umfasst Patienten aus der Kohorte D2 [Sub. 2], die in der Dosis-Eskalations-Phase mit Obinutuzumab als Einzeldosis und der dem Label entsprechenden Dosis von Glofitamab als Monotherapie behandelt wurden sowie Patienten der D3 Kohorte aus der Expansions-Phase, die im Rahmen der Studie ausschließlich mit einer Einzeldosis Obinutuzumab zur Risikoreduktion des Auftretens von CRS vorbehandelt wurden (dementsprechend wurde ein in der Studie fälschlicherweise in die Kohorte D3 eingeschlossener Patient mit der Diagnose follikuläres Lymphom nicht in die Analysen für dieses Dossier mit aufgenommen). Die Patienten der D5 Kohorte (Expansions-Phase) erhielten als Prämedikation verpflichtend 20 mg i.v. Dexamethason. Andere Kortikosteroide waren in dieser Kohorte nicht erlaubt.

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

Studienpopulation

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

Intervention

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

Endpunkte

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

Sekundäre Ziele waren unter anderem:

- Wirksamkeit: DOCR, PFS und OS
- Ermittlung von Änderungen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)
- Verträglichkeit

Datenschnitte

Tabelle 4-35 gibt eine Übersicht über alle Datenschnitte. Diese erfolgten in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden. Der für das vorliegende Nutzendossier relevante und aktuellste Datenschnitt ist hervorgehoben. Bei dem Datenschnitt vom 17. Mai 2024 (EMA 3) handelt es sich um die regulatorisch geforderte zweite aktualisierte Analyse. Erfasst sind die Daten ab Einschluss des ersten Patienten in die Studie bis zum Zeitpunkt von etwa zwei Jahren nach Behandlungsende des zuletzt eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 4-35: Datenschnitte in NP30179 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung des Datenschnitts	Datum CCOD	Darstellung im Dossier
EMA 1	14.09.2021	-
EMA 2	15.06.2022	-
FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate	10.10.2022	-
EMA 3	**17.05.2024**	**4.3.2.3.3**

Abkürzungen: CCOD: Klinischer Stichtag (Clinical cut-off date); EMA: European Medicines Agency; EMA 1, EMA 2 bzw. EMA 3: Erster, zweiter bzw. dritter EMA-Datenschnitt; FDA: Food and drug administration

Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind hervorgehoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Studie NP30179 wurde weltweit in 13 Ländern durchgeführt, dabei handelt es sich hauptsächlich um westliche Industrienationen, deren medizinischer Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus waren 76,8 % der Patienten in NP30179 kaukasisch.

In NP30179 wurden etwas mehr Patienten männlichen Geschlechts (65,2 %) eingeschlossen, im Median waren die Patienten 66 Jahre alt. 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 NP30179 sind mit Daten aus der Versorgung vergleichbar. Entsprechend ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus NP30179 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie NP30179 um eine einarmige, offene, nicht randomisierte Studie handelt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus NP30179

Ergebnisse		NP30179
Gesamtüberleben		Tabelle 4-41
Progressionsfreies Überleben		Tabelle 4-44
Tumoransprechen	Bestes Gesamtansprechen	Tabelle 4-47
	Dauer der kompletten Remission	Tabelle 4-48
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		Tabelle 4-52
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		Tabelle 4-56
FACT-LymS		Tabelle 4-60
Generelle Verträglichkeit		Tabelle 4-63
Spezifische Verträglichkeit		Tabelle 4-64

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
NP30179	Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Versterben jedweder Ursache. Wenn das Datum des Behandlungbeginns unbekannt war, wurde das Datum der Einverständniserklärung verwendet. Erhebung: Nach Ende der Studienbehandlung wird das Überleben der Patienten in Abständen von ca. drei Monaten regelmäßig durch Telefonanrufe, Patientenakten und/oder Klinikbesuche erhoben. Diese Nachbeobachtung endet mit dem Tod des Patienten, Lost to Follow up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Analyse: Das mediane OS wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Als ergänzende Analyse wurden die OS-Raten in jährlichen Abständen bis einschließlich Monat 48 unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet und im Anhang 4-G dargestellt. Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten bzw. Patienten, die aus jedweder Ursache aus der Studie ausschieden, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert. Das letzte bekannte Datum ist dabei definiert als das Datum des letzten Kontakts. Analysepopulation: Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der ITT-Population Datenschnitte: Datenschnitt vom 17. Mai 2024.
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); ITT: Intention to treat	

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

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

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

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

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]
17. Mai 2024	155	103 (66,5)	12,6 [7,9; 17,8]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall survival)
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley
Quelle: Anhang 4-G

Das mediane OS der Patienten, die mit Glofitamab (Monotherapie) behandelt wurden, beträgt 12,6 Monate (95 %-KI: [7,9; 17,8]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17. Mai 2024 waren 66,5 % der Patienten verstorben. Die Überlebensrate lag nach 24 Monaten bei 37,37 % (95 %-KI: [29,45; 45,28)] und nach 48 Monaten bei 21,07 % (95%-KI: [10,96; 31,18]) (siehe Anhang 4-G).

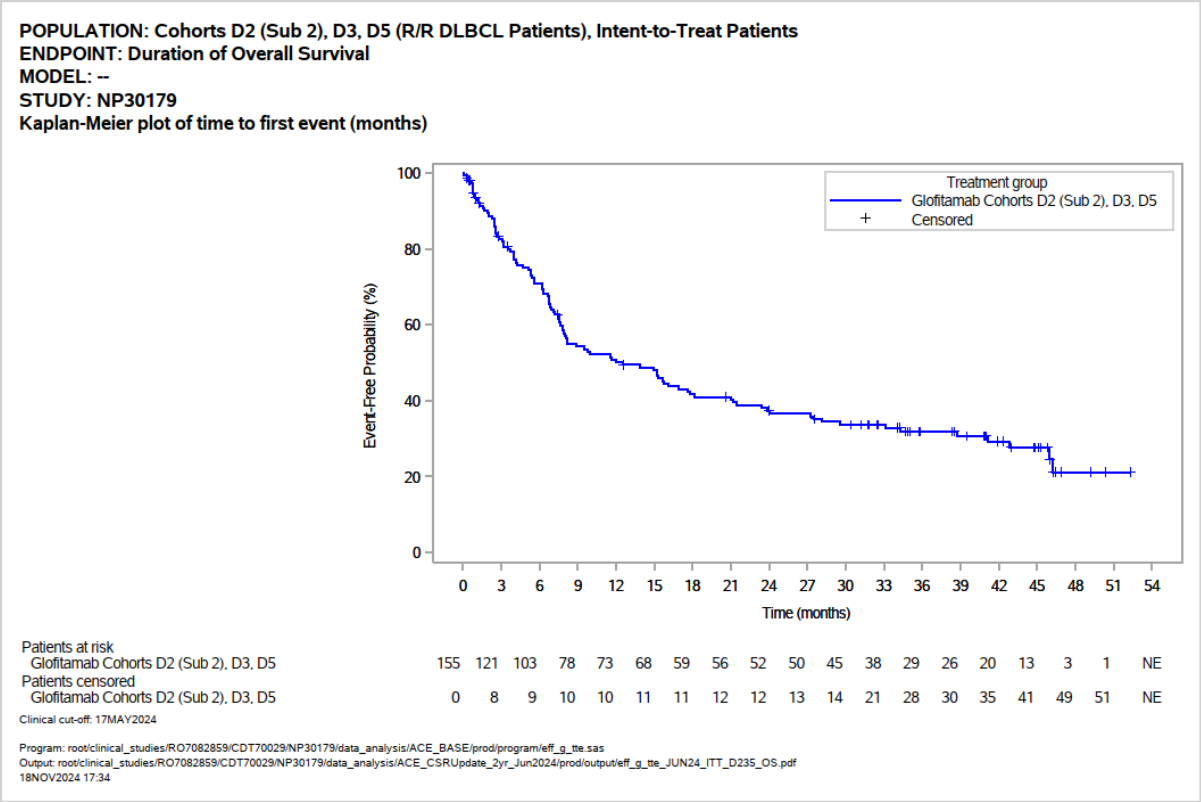


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, Datenschnitt 17. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
NP30179	Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (PD, Progressive disease) oder Versterben jedweder Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Wenn das Datum des Behandlungbeginns unbekannt war, wurde das Datum der Einverständniserklärung verwendet. PFS wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) gemäß der Lugano-Kriterien 2014 (7) beurteilt. Erhebung: Der Tumorstatus wurde während der Studienbehandlung mit Glofitamab (Monotherapie) in Woche 6, 15 und 21 erhoben. Nach Abschluss der Studienbehandlung wurde der Tumorstatus alle sechs Monate bis zur Progression oder Ende der Studie bestimmt. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des Patienten, Lost to Follow up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Analyse: Das mediane PFS wird unter Anwendung der Kaplan-Meier- Methode mit dem 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Als ergänzende Analyse wurden die PFS-Raten in jährlichen Abständen bis einschließlich Monat 48 unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet und im Anhang 4-G dargestellt. Zensierung: Eine Zensierung von Patienten ohne PFS-Ereignis oder Tod erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens (entweder körperliche Untersuchung, CT oder PET-CT). Wenn Patienten die erste Dosis Studienmedikation erhalten hatten, aber keine nachfolgenden Beurteilungen durchgeführt wurden, wurde zum Datum der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert. Patienten, deren Ansprechen nach Lugano-Kriterien „nicht beurteilbar“ war, wurden ab der nächsten Beurteilung des Ansprechens (entweder körperliche Untersuchung, CT oder PET-CT), bei der PD beobachtet wurde, als PD eingestuft. Analysepopulation: Die Analyse des PFS basiert auf der ITT-Population. Datenschnitt: 17. Mai 2024

Abkürzungen: CT: Computertomographie; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PET: Positronen-Emmisions-Tomografie; PD: Krankheitprogression (Progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (ITT-Population) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	Medianes PFS in Monaten [95 %-KI]
17. Mai 2024	155	111 (71,6)	4,9 [3,4; 7,8]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley
Quelle: Anhang 4-G

Für Patienten, die mit Glofitamab (Monotherapie) behandelt wurden, betrug das mediane PFS, bewertet durch IRC 4,9 Monate (95 %-KI: [3,4; 7,8]). Das PFS lag nach 24 Monaten bei 26,09 % (95 %-KI: [18,57; 33,62)] und nach 48 Monaten bei 17,58 % (95 %-KI: [10,68; 24,48]) (siehe Anhang 4-G).

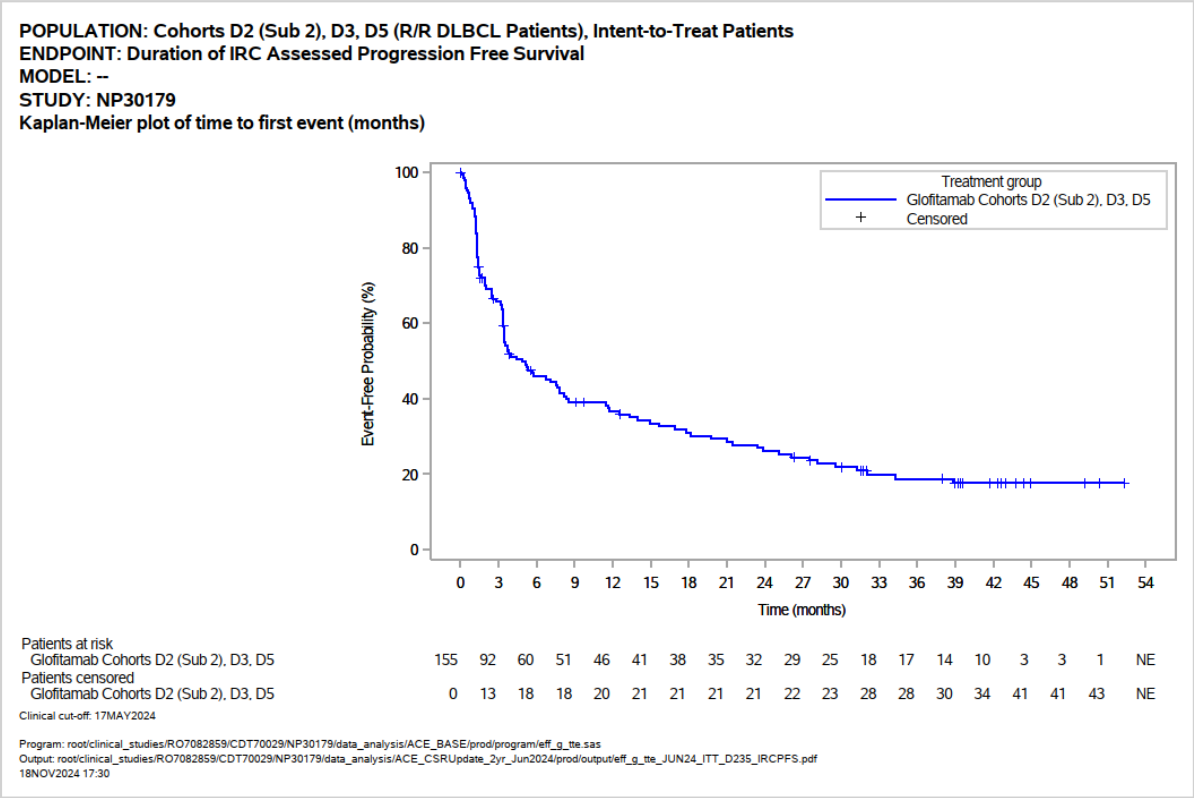


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (ITT-Population, Datenschnitt 17. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP30179	Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines unabhängigen Bewertungsgremium (IRC, Independent review committee) unter Anwendung der Standardkriterien für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL, Lugano-Kriterien 2014 (7)). Das **beste Gesamtansprechen** (BOR, Best overall response) eines Patienten ist das bestmögliche Therapieansprechen, das von einem Patienten im Rahmen der Studie erreicht wurde. Erzielt werden konnte eine komplette Remission (CR, Complete response), eine partielle Remission (PR, Partial response), ein stabiles Krankheitsbild (SDI, Stable disease) oder eine Krankheitsprogression (PD, Progressive disease). Bildgebung: Positronen-Emissions-Topografie mit Fluorodeoxyglucose (FDG-PET/CT) war die bevorzugte radiologische Methode für die Lymphombeurteilung. Bei Lymphomen ohne oder mit variabler FDG-Aufnahme oder in Abwesenheit eines PET/CT Scanners waren diagnostische CT Scans die bevorzugte radiologische Methode. Falls medizinisch kontraindiziert, konnte ein MRT statt einem CT durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Kontrastmitteln sollten die Untersuchungen ohne Kontrastmittel erfolgen, solange die CT oder PET-CT Scans ohne Kontrastmittel eine konsistente und präzise Messung der Zielläsion während des Behandlungszeitraums erlaubten. Es sollte für jeden Patienten die Art der Bildgebung des Screenings über den Studienverlauf beibehalten werden. Erhebung: Der Tumorstatus wurde während der Studie zu Baseline, in Woche 6, 15, 21 sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsendes erhoben. Nach Abschluss der Studienbehandlung wurde der Tumorstatus alle sechs Monate bis zur Progression oder Ende der Studie bestimmt. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des Patienten, Lost to Follow up, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Analyse: Das beste Gesamtansprechen, bewertet nach IRC, wird zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI nach Wilson dargestellt. Analysepopulation: Die Analysen basieren auf der ITT-Population. Datenschnitt: 17. Mai 2024
NP30179	Die **Dauer der kompletten Remission** (DOCR, Duration of complete remission) ist definiert als die Zeit von der Messung eines ersten vollständigen Tumoransprechens bis zur Dokumentation einer radiologisch messbaren PD (Standardkriterien für NHL, Lugano-Kriterien 2014 (7)) oder bis zum Versterben des Patienten. Dieser Endpunkt wurde nur für Patienten berechnet, bei denen ein vollständiges Tumoransprechen festgestellt wurde. Analyse: Für die Dauer des vollständigen Tumoransprechens wurde der Median (inkl. 95 %-KI) unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode nach Brookmeyer und Crowley ermittelt. Zensierung: Patienten ohne PD wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Analysepopulation: Die Analyse der Dauer des Tumoransprechens basiert auf der ITT-Population. Datenschnitt: 17. Mai 2024

Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplette Remission (Complete remission); CT: Computertomographie; DOCR: Dauer der kompletten Remission; FDG-PET: Positronen-Emmisions-Tomografie mit Fluordesoxyglucose; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall;) MRT: Magnetresonanztomographie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive disease); PR: Partielle Remission (Partial response); SDI: Stabiles Krankheitsbild (Stable disease)

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt des besten Gesamtansprechens (Bewertung durch IRC, ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Gesamt	
Datenschnitt	**Ansprechrate**	**n/N**	**% [95 %-KI]**
17. Mai 2024	**CR**	62/155	40,0 [32,6; 47,9]
	PR	18/155	11,6 [7,5; 17,6]
	SDI	21/155	13,5 [9,0; 19,8]
	PD	42/155	27,1 [20,7; 34,6]
	NE	0/155	0,0 [0,0; 2,4]
	Fehlend/keine Daten	12/155	7,7 [4,5; 13,0]

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PD: Krankheitsprogression (Progressive disease); PR: Partielle Remission (Partial response); SDI: Stabiles Krankheitsbild (Stable disease)

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

Zum Datenschnitt vom 17. Mai 2024 erreichten 62 Patienten, das entspricht 40,0 % (95 %-KI: [32,6; 47,9]) nach IRC-Bewertung eine CR. Bei 11,6 % (95 %-KI: [7,5; 17,6] der Patienten konnte ein PR und bei 13,5 % (95 %-KI: [9,0; 19,8]) zumindest ein SDI erreicht werden.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der kompletten Remission (DOCR) (Bewertung durch IRC) (ITT-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Medianes DOCR in Monaten [95 %-KI]**
17. Mai 2024	62	29 (46,8)	29,80 [21,98; NE]

Abkürzungen: DOCR: Dauer der kompletten Remission; IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley

Quelle: Anhang 4-G

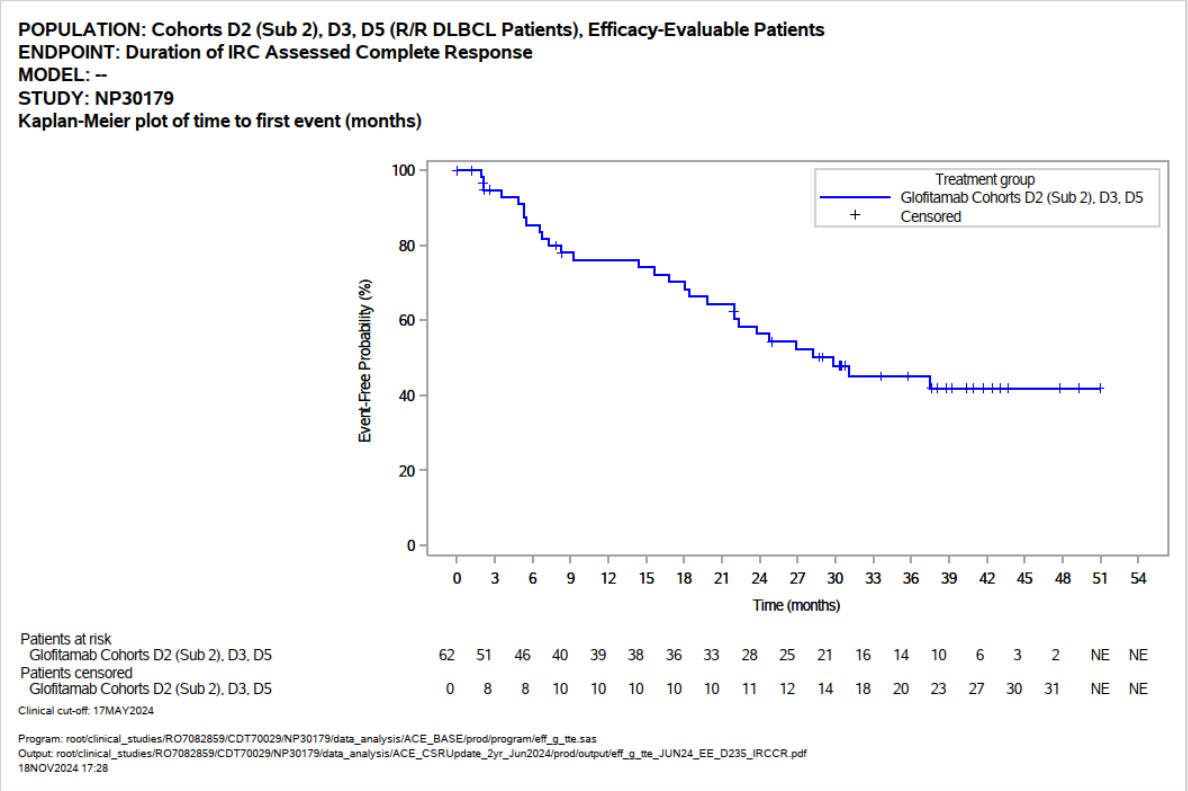


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der kompletten Remission (DOCR) (Bewertung durch IRC) (ITT-Population, Datenschnitt 14. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die mediane DOCR, bewertet durch IRC lag bei 29,80 Monate (95 %-KI: [21,98; NE]) zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 17 Mai 2024.

4.3.2.3.3.4 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – 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 4-49: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NP30179	Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (22, 35). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt: • Schmerzen (2 Fragen) • Dyspnoe (1 Frage) • Schlafstörungen (1 Frage) • Fatigue (3 Fragen) • Diarrhoe (1 Frage) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) • Appetitverlust (1 Frage) • Obstipation (1 Frage) Die Domäne finanzielle Schwierigkeiten wird in diesem Dossier nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt. Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die entsprechende Symptomatik. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant(13, 17). Erhebung: Der EORTC QLQ-C30 wurde am Behandlungstag der Vortherapie mit Obinutuzumab (Baseline) sowie am ersten Tag der Glofitamab-Behandlung in Zyklus 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 12, 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate bis Progress erhoben. Analyse: Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) gezeigt sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI aus der Kaplan-Meier Analyse. Darüber hinaus werden die Tabellen und Verlaufsgrafiken der Mittelwerte im Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquoten der einzelnen Sub-Skalen wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patienten berechnet. Als Gesamt-Rücklaufquote wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus den einzelnen Rücklaufquoten der Sub-Skalen berechnet. Analysepopulation: Die Analysen der Patienten mit Verschlechterung sowie die Berechnung der Rücklaufquoten und der Mittelwertsverläufe wurden in der ITT-Population (Kohorten D3 und D5) durchgeführt.

Datenschnitt: 17. Mai 2024
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-51: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum n	Minimum RQ (%)
Baseline*	147	144	98,0
Zyklus 1 Tag 8#	139	139	93,5
Zyklus 2 Tag 1	122	113	92,6
Zyklus 3 Tag 1	104	93	89,4
Zyklus 5 Tag 1	80	73	91,3
Zyklus 7 Tag 1	57	52	91,2
Zyklus 9 Tag 1	43	21	48,8
Zyklus 12 Tag 1	41	23	56,1
Behandlungsende	129	84	65,1

* Obinutuzumab-Gabe

Erster Behandlungstag mit Glofitamab (Monotherapie)

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

Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) lagen im Datenschnitt vom 17. Mai 2024 bis einschließlich Zyklus 7 bei > 89 %. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote bei > 65 %. Lediglich in Zyklus 9 und 12 lagen geringere Rücklaufquoten von 48,8 bzw. 56,1 % vor.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen); Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 10 % - ITT-Population

Datenschnitt	Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
17. Mai 2024	Schmerzen	71/148 (48,0)	2,79 [1,64; 8,28]
	Dyspnoe	47/148 (31,8)	18,53 [7,79; NE]
	Schlafstörungen	58/148 (39,2)	5,78 [2,79; 24,21]
	Fatigue	80/148 (54,1)	1,45 [1,02; 3,45]
	Diarrhoe	44/148 (29,7)	23,26 [15,01; 35,98]
	Übelkeit und Erbrechen	48/148 (32,4)	20,01 [8,28; NE]
	Appetitverlust	49/148 (33,1)	23,00 [14,78; 36,83]
	Obstipation	48/148 (32,4)	26,48 [4,47; NE]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht

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

Quelle: Anhang 4-G

In der Domäne Fatigue erfuhren etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,1 %) nach einer medianen Dauer von 1,45 Monaten (95 %-KI: [1,02; 3,45]) eine relevante Verschlechterung. In den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patienten. Die Kaplan-Meier-Kurven mit der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.5 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)– 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 4-53: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP30179	Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Symptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (31). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Lebensqualität sind wie folgt: • Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität (2 Fragen) • Körperliche Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) Für die Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität bzw. Funktion. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (13, 17). Erhebung: Der EORTC QLQ-C30 wurde am Behandlungstag der Vortherapie mit Obinutuzumab (Baseline) sowie am ersten Tag der Glofitamab-Behandlung in Zyklus 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 12, 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate bis Progress erhoben. Analyse: Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 % der Skalenspannweite (10 Punkte) gezeigt sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI aus der Kaplan-Meier Analyse. Darüber hinaus werden die Tabellen und Verlaufsgrafiken der Mittelwerte im Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquoten der einzelnen Sub-Skalen wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patienten berechnet. Als Gesamt-Rücklaufquote wurde im Sinne eines konservativen Vorgehens ein minimaler Wert aus den einzelnen Rücklaufquoten der Sub-Skalen berechnet. Analysepopulation: Die Analysen der Patienten mit Verschlechterung sowie die Berechnung der Rücklaufquoten und der Mittelwertsverläufe wurden in der ITT-Population (Kohorten D3 und D5) durchgeführt. Datenschnitt: 17. Mai 2024

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-55: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	Minimum n	Minimum RQ (%)
Baseline*	147	145	98,6
Zyklus 1 Tag 8#	139	132	95,0
Zyklus 2 Tag 1	122	114	93,4
Zyklus 3 Tag 1	104	93	89,4
Zyklus 5 Tag 1	80	73	91,3
Zyklus 7 Tag 1	57	53	93,0
Zyklus 9 Tag 1	43	21	48,8
Zyklus 12 Tag 1	41	23	56,1
Behandlungsende	129	86	66,7
* Obinutuzumab-Gabe			

Erster Behandlungstag mit Glofitamab (Monotherapie)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Anzahl Patienten mit Fragebogen; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) lagen im Datenschnitt vom 17. Mai 2024 bis einschließlich Zyklus 7 bei > 89 %. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote bei > 66 %. Lediglich in Zyklus 9 und 12 lagen geringere Rücklaufquoten von 48,8 bzw. 56,1 % vor.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen); Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 10 % – ITT-Population

Datenschnitt	Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
17. Mai 2024	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	66/148 (44,6)	4,93 [1,64; 18,23]
	Körperliche Funktion	67/148 (45,3)	3,55 [2,79; 8,51]
	Rollenfunktion	79/148 (53,4)	2,30 [1,02; 4,17]
	Emotionale Funktion	47/148 (31,8)	19,42 [5,65; NE]
	Kognitive Funktion	66/148 (44,6)	5,78 [2,83; 8,51]
	Soziale Funktion	71/148 (48,0)	2,79 [1,41; 11,76]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Brookmeyer und Crowley
Quelle: Anhang 4-G

In der Domäne Rollenfunktion erfuhren etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53,4 %) nach einer medianen Dauer von 2,30 Monaten (95 %-KI: [1,02; 4,17]) eine relevante Verschlechterung. In den anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patienten. Die Kaplan-Meier-Kurven mit der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.6 FACT-LymS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NP30179	Die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte zusätzlich mit dem FACT-Lym-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, Version 4), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patienten mit Lymphom. Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (22, 25). 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. In NP30179 wurden die Werte der FACT-LymS erhoben, die durch einzelne Items die folgenden 15 Aspekte abdeckt: Gewichtsverlust, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Schlafstörungen. Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Skalen wird ein Score berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität, wobei die Ausprägungen der FACT-LymS zwischen 0 und 60 liegen können (22).Eine Veränderung um mindestens 3 Punkte gilt als klinisch relevant (22, 25). Erhebung: Die FACT-LymS wurde am Behandlungstag der Vortherapie mit Obinutuzumab (Baseline) sowie am ersten Tag der Glofitamab-Behandlung in Zyklus 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 12, 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und im Anschluss alle 3 Monate bis Progress erhoben. Analyse: Im Folgenden wird gemäß IQWiG-Methodenpapier die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (9 Punkte gezeigt sowie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI aus der Kaplan-Meier Analyse gezeigt (3). Darüber hinaus werden die Tabellen und Verlaufsgrafiken der Mittelwerte im Anhang 4-G dargestellt. Die Rücklaufquoten wurden basierend auf der zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Anzahl an Patienten berechnet. Analysepopulation: Die Analysen der Patienten mit Verschlechterung sowie die Berechnung der Rücklaufquoten und der Mittelwertsverläufe wurden in der ITT-Population (Kohorten D3 und D5) durchgeführt. Datenschnitt: 17. Mai 2024

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala; ITT: Intention to treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-59: Rücklaufquote für FACT-LymS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	N	n	RQ (%)
Baseline*	147	138	93,9
Zyklus 1 Tag 8#	139	131	94,2
Zyklus 2 Tag 1	122	113	92,6
Zyklus 3 Tag 1	104	93	89,4
Zyklus 5 Tag 1	80	74	92,5
Zyklus 7 Tag 1	57	52	91,2
Zyklus 9 Tag 1	43	20	46,5
Zyklus 12 Tag 1	41	22	53,7
Behandlungsende	129	84	65,1

* Obinutuzumab-Gabe

Erster Behandlungstag mit Glofitamab (Monotherapie)

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

Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten der FACT-LymS lagen bis einschließlich Zyklus 7 jeweils bei > 89 %. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote bei > 65 %. Lediglich in Zyklus 9 und 12 lagen geringere Rücklaufquoten von 46,5 bzw. 53,7 % vor.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-LymS Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung um 9 Punkte bzw. 15 % (ITT-Population [Kohorten D3 und D5]) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]
17. Mai 2024	30/148 (20,3)	NE [18,53; NE]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht

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

Quelle: Anhang 4-G

Eine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-LymS wurde für 20,3 % der Patienten beobachtet. Die Kaplan-Meier-Kurve mit der Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP30179	**Patienten mit UE** Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen die Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden durch Prüfärzten über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert. Alle UE wurden durch Prüfärzten bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) und der Kausalität eingestuft. UE wurden nach Preferred term (PT) und System organ class (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) klassifiziert. Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder dem Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Nach dem UE-Meldezeitraum (d. h. innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder Beginn einer anderen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat) wurden nur SUE gemeldet, bei denen ein Zusammenhang mit der vorherigen Studienbehandlung festgestellt wurde. Ereignisse, die auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind und folglich dem zu erwartenden Krankheitsverlauf des Lymphoms entsprechen (Ereignisse des PT „disease progression“), wurden in der Studie nicht als UE erhoben. Sofern nicht anders angegeben, wurde für die Berichterstattung der höchste Schweregrad verwendet. Todesfälle, die während des Behandlungszeitraums der Studie gemeldet wurden, und solche, die während der Nachbeobachtung nach Absetzen der Behandlung gemeldet wurden, wurden aufgelistet und zusammengefasst, einschließlich des Ereignisses oder Zustands, der den tödlichen Ausgang verursachte oder dazu beitrug. Alle UE mit einem zur Studienmedikation als möglich erachteten Kausalzusammenhang wurden nachbeobachtet, bis sie abgeklungen waren, sich stabilisiert hatten, zum Zustand vor der Exposition zurückgekehrt waren, als Ursache eine andere Erkrankung festgestellt oder eine Folgetherapie initiiert worden war. Abnormale Laborwerte wurden nicht eigens als UE erhoben, sofern keiner der folgenden Punkte zutraf: der Laborwert ging mit klinischen Symptomen einher, führte zum Therapieabbruch, zu einer Behandlungsunterbrechung, einer Dosisanpassung oder einer therapeutischen Intervention oder wurde von Prüfärzten als klinisch bedeutsam eingestuft. Die Inzidenzraten werden nach MedDRA SOC und PT zusammengefasst und als absolute und in Bezug auf die Patientenzahl als relative Häufigkeiten dargestellt. Die Darstellung der generellen Verträglichkeit umfasst folgende Inzidenzraten: • Gesamtrate Patienten mit jeglichem UE • Gesamtrate Patienten mit SUE • Gesamtrate Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten • Gesamtrate Patienten mit UE Grad ≥ 3 • Gesamtrate Patienten mit UE Grad 3 • Gesamtrate Patienten mit UE Grad 4 • Gesamtrate Patienten mit UE Grad 5

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

Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte nach den NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.03). Patienten mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.

Patienten mit SUE

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

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

Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

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

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

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

Im Folgenden werden die im Studienprotokoll von NP30179 (32) prä-spezifizierten AESI dargestellt, welche für die in der Nutzenbewertung relevante Population zutreffend sind. Eine Darstellung der Ereignisse nach im Studienprotokoll festgesetzten Schweregraden befindet sich in Anhang 4-G.

Folgende AESI werden analysiert:

AESI – Glofitamab:

- Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (Grad ≥ 2 nach Lee und ASTCT)[1])
- Neurologische Ereignisse (Grad ≥ 2)
- Hämophagozytäre Lymphohistiozytose
- AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung (Grad ≥ 2)
- Febrile Neutropenie (MinimumGrad 3 per Definition)
- Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Minimum Grad 2 per Definition)
- TumorFlare-Reaktion (Grad ≥ 2)
- Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)
- Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)

AESI – Obinutuzumab

- Sekundäre Malignome

AESI – Glofitamab und Obinutuzumab

- Tumor-Lyse-Syndrom (Minimum Grad 3 per Definition)

Die AESI DILI und STIAMP wurden gemäß des Standards für klinische Studien des pU erhoben und sind nicht Teil der für Glofitamab (COLUMVI®) spezifischen AESI. Entsprechend werden diese der Vollständigkeit halber in Anhang 4-G dargestellt und sind nicht in unmittelbarem Zusammenhang für die vorliegende Nutzenbewertung zu sehen.

Analyse: Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil der Patienten mit Ereignis und dazugehörigem 95 %-KI nach Wilson Scores dargestellt.

Analysepopulation: Die Analyse basiert auf der Verträglichkeitspopulation.

Datenschnitt: 17. Mai 2024

1: Neben dem im Studienprotokoll festgelegtem Grading System zur Bestimmung des Schweregrades des Zytokin-Freisetzungs-Syndroms nach Lee et al. 2014 (33), wurde zusätzlich der Schweregrad nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASCTC) Grading auf Grundlage der im eCRF dokumentierten Angaben zur supportiven Behandlung der Hypoxie und Hypotonie erhoben.

Abkürzungen: AESI: a priori definiertes UE von speziellem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DILI: Drug-induced liver injury; eCRF: Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred term; pU: Pharmazeutisches Unternehmen; SOC: System organ class; STIAMP: Suspected transmission of an infectious agent via a medicinal product; SUE: Scherwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: (1, 32)

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Endpunkte der Generellen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 17. Mai 2024) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt (N = 154)	
Domäne	**Patienten mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Patienten mit jeglichem UE	152/154	98,7 [95,4; 99,6]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	102/154	66,2 [58,5; 73,2]
Patienten mit UE Grad 3	62/154	40,3 [32,8; 48,2]
Patienten mit UE Grad 4	29/154	18,8 [13,4; 25,7]
Patienten mit UE Grad 5	11/154	7,1 [4,0; 12,3]
Patienten mit SUE	76/154	49,4 [41,6; 57,2]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	14/154	9,1 [5,5; 14,7]

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

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

Anteil der Patienten mit jeglichem UE

UE traten bei 152 Patienten (98,7 %; 95 %-KI: [95,4; 99,6]) unter Studienmedikation auf. Die häufigsten SOC, in denen bei über der Hälfte der Patienten UE aufgetreten sind, waren „Erkrankungen des Immunsystems“ (68,2 %; 95 %-KI: [60,5; 75,0]) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (55,8 %; 95 %-KI: [48,0; 63,4]), gefolgt von „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (47,4 %; 95 %-KI: [39,7; 55,3]). Innerhalb der Erkrankungen des Immunsystems war der häufigste PT „Zytokin-Freisetzungs-Syndrom“ nach Lee bzw. nach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), unter den Blut- und Lymphsystemerkrankungen wurden am häufigsten die PT „Neutropenie“, „Anämie“ und „Thrombozytopenie“ dokumentiert. Die PT „Diarrhoe, „Obstipation“ und „Übelkeit“, waren die häufigsten UE innerhalb der Gastrointestinalerkrankungen. UE jeglichen Grades nach SOC und PT, werden tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt.

Im Studienverlauf waren 75,1 % aller UE vorübergehend oder abklingend.

Anteil der Patienten mit UE ≥ Grad 3

Bei 102 Patienten (66,2 %; 95 %-KI: [58,5; 73,2]) traten UE Grad ≥ 3 auf. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse für UE Grad ≥ 3, nach SOC und PT, befindet sich in Anhang 4-G.

Patienten mit UE Grad 3

Bei 62 Patienten (40,3 %; 95 %-KI: [32,8; 48,2]) wurde ein UE Grad 3 festgestellt. 22,7 % (95 %-KI: [16,82; 29,96]) der Patienten hatten ein UE Grad 3 in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Der PT „Neutropenie“, welcher der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeordnet wird, wurde am häufigsten bei insgesamt 27 Patienten (17,5 %; 95 %-KI: [12,34; 24,31]), gefolgt von der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, die bei 17 Patienten (11,0 %; 95 %-KI: [7,01; 16,97]) dokumentiert wurden. Die SOC „Untersuchungen“ traten bei 13 Patienten (8,4 %; 95 %-KI [5,00; 13,91]) auf. Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der PT „Anämie“, welcher der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“zugeordnet wird, wurden jeweils bei 12 Patienten (7,8 %; 95 %- KI: [4,51; 13,13]) berichtet. Der überwiegende Anteil der UE Grad 3 (75,4 %) war im Studienverlauf reversibel oder abklingend.

Patienten mit UE Grad 4

UE Grad 4 traten bei 29 Patienten auf (18,8 %; 95 %-KI: [13,44; 25,74]). Bei 13,0 % der Patienten (95 %-KI: [8,57; 19,21]) wurde ein UE Grad 4 in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ dokumentiert. Der am häufigsten berichtete PT war hierbei „Neutropenie“ bei 13 Patienten (8,4 %; 95 %-KI: [5,00; 13,91]). Weitere häufige UE Grad 4 wurden bei 3,9 % der Patienten (95 %-KI: [1,80; 8,24]) in der SOC „Untersuchungen“ dokumentiert. 74,4 % der UE Grad 4 waren im Studienverlauf vorübergehend.

Patienten mit UE Grad 5

Insgesamt traten bei elf Patienten (7,1 %; 95 %-KI: [4,03; 12,34]) UE Grad 5 auf. Es wurden neun UE Grad 5 in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert (5,8 %; 95 %-KI: [3,10; 10,73]), bei vier Patienten der PT „COVID-19“ (2,6 %; 95 %-KI: [1,01; 6,49]) sowie bei drei Patienten der PT „COVID-19 Pneumonie“ (1,9 %; 95 %-KI: [0,66; 5,57]). Weitere PT innerhalb derselben SOC war „Sepsis“ bei zwei Patienten (1,3 %; 95 %-KI: [0,36; 4,61]). Bei jeweils einem Patienten (0,6 %; 95 %-KI: [0,11; 3,59]) wurde der PT „Akute myeloische Leukaemie“ innerhalb der SOC „Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und der PT „Delirium“ innerhalb der SOC „Psychatrische Erkrankungen“ berichtet.

Anteil der Patienten mit SUE

Schwerwiegende UE traten bei insgesamt 76 Patienten (49,4 %; 95 %-KI: [41,6; 57,2]) auf. Am häufigsten wurde der PT „Zytokin-Freisetzungs-Syndrom“ nach Lee bzw. nach ASTCT Grad bei 22,1 % aller Patienten (95 %-KI: [16,3; 29,3]) als SUE dokumentiert. Weitere häufige SUE traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 18,2 % aller Patienten (95 %-KI: [12,9; 25,0]) auf. Die überwiegende Mehrheit der SUE (78,4 %) war im Studienverlauf vorübergehend oder abklingend.

Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE

Bei 14 Patienten (9,1 %; 95 %-KI: [5,5; 14,7]) kam es während der Studie aufgrund eines UE zu einem Behandlungsabbruch. In drei Fällen war „COVID-19“, bzw. „COVID-19 Pneumonie“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (1,3 % bzw. 0,6 % der Patienten; 95 %-KI: [0,4; 4,6] bzw. [0,1; 3,6]) das zum Therapieabbruch führende UE. Andere UE, die zum Therapieabbruch führten, waren „Neutropenie“ in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Delirium“ in der SOC „Psychatrische Erkrankungen“ bei jeweils zwei Patienten (1,3 %; 95 %-KI: [0,4; 4,6]), „Cholestase“ und „Hepatische Zytolyse“ in der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Gastrointestinalblutung“ in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Zytokin-Freisetzungs-Syndrom“ in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, „Rezidiv eines Melanoms“ in der SOC „Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, sowie „bakterielle Gallengangsinfektion“, „Myelitis“ und „Sepsis“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei jeweils einem Patienten (jeweils 0,6 %; 95 %-KI: [0,1; 3,6]).

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

Spezifische Verträglichkeit

Patienten mit AESI

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund sollen AESI im Folgenden, neben der Analyse mit allen UE im Abschnitt „Generelle Verträglichkeit“, isoliert betrachtet und analysiert werden. Da AESI UE darstellen, die spezifisch für Glofitamab (Monotherapie) definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bisher bekannten Sicherheitsprofil überein. In Tabelle 4-64 werden AESI jeglichen Grades dargestellt. Eine Darstellung der AESI nach Schweregraden, einschließlich Grad ≥ 2 (sofern dies im Studienprotokoll definiert), Grad ≥ 3 und SUE befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte der Spezifischen Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 17. Mai 2024) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
AESI - Glofitamab		
Zytokin-Freisetzungs-Syndrom nach ASTCT – Grad ≥ 2	25/154	16,2 [11,2; 22,9]
Zytokin-Freisetzungs-Syndrom nach Lee – Grad ≥ 2	29/154	18,8 [13,4; 25,7]
Neurologische Ereignisse – Grad ≥ 2	27/154	17,5 [12,3; 24,3]
Hämophagozytäre Lymphohistiozytose	0/154	0,0
Febrile Neutropenie – Grad ≥ 3	4/154	2,6 [1,0; 6,5]
Erhöhte Leberwerte (AST, ALT oder Gesamtbilirubin) – Grad ≥ 2	12/154	7,8 [4,5; 13,1]
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung – Grad ≥ 2	0/154	0,0
Tumor Flare-Reaktion – Grad ≥ 2	11/154	7,1 [4,0; 12,3]
Pneumonitis oder ILD (ausgenommen Pneumonie mit infektiöser Ätiologie)	2/154	1,3 [0,4; 4,6]
Kolitis (ohne infektiöse Ätiologie)	1/154	0,6 [0,1; 3,6]
AESI – Obinutuzumab		
Sekundäre Malignome	4/154	2,6 [1,0; 6,5]
AESI – Glofitamab und Obinutuzumab		
Tumor-Lyse-Syndrom (Grad ≥ 3)	3/154	1,9 [0,7; 5,6]

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

95 %-KI: 2-seitig nach Wilson

Quelle: Anhang 4-G

Zytokin-Freisetzungs-Syndrom

Ein CRS nach ASTCT-Grading Grad ≥ 2 wurde bei 25 Patienten (16,2 %; 95 %-KI: [11,2; 22,9]), CRS von Grad ≥ 2 nach Lee wurden bei 29 Patienten (18,8 %; 95 %-KI: [13,4; 25,7]) im Verlauf von NP30179 dokumentiert. Dies war bei einer großen Mehrheit der Patienten von moderater Ausprägung (CRS von Grad 2 nach Lee bei 15,6 % und nach ASTCT bei 12.3 %). CRS Grad ≥ 3 nach Lee traten bei fünf Patienten auf (3,2 %; 95 %-KI [1,4; 7,4]) bzw. nach ASTCT bei sechs Patienten (3,9 %; 95 %-KI [1,8; 8,2]). Kein CRS (weder nach ASTCT-Grading noch nach Lee) wurde als UE Grad 5 dokumentiert. CRS, die als SUE eingestuft wurden, traten bei 16 Patienten (nach ASTCT; 10,4 %; 95 %-KI [6,5; 16,2]) bzw. 18 Patienten (nach Lee; 11,7 %; 95 %-KI [7,5; 17,7]) auf. Das CRS, welches als bekannte Reaktion auf T-Zellvermittelte Therapien auftrat, war meist nur zu Beginn der Behandlung (in Zyklus 1 und 2)

zu beobachten und klang im Median nach drei Tagen ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren alle Ereignisse mit Ausnahme eines Patienten, bei dem das Ereignis noch andauerte, vorübergehend. Alle Patienten mit CRS Grad ≥ 2 erhielten eine Behandlung für das UE (1).

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse zeigten sich bei 27 Patienten (17,5 %; 95 %-KI: [12,3; 24,3]), wobei der Großteil von moderater Ausprägung (Grad 2) war. Als häufigstes neurologisches UE unabhängig vom Schweregrad wurde der PT „Kopfschmerz“ dokumentiert. Bei fünf Patienten (3,2 %; 95 %-KI: [1,4; 7,4]) wurden neurologische UE von Grad 3 oder höher festgestellt.

Hämophagozytäre Lymphohistiozytose

In der Studie zeigte sich bei keinem Patienten eine hämophagozytäre Lymphohistiozytose.

Tumor-Lyse-Syndrom

Bei insgesamt drei Patienten (1,9 %; 95 %-KI: [0,7; 5,6]) wurde ein Tumor-Lyse-Syndrom dokumentiert, beide wurden mit Grad 3 bewertet. Die mediane Dauer des Tumor-Lyse-Syndrom betrug drei Tage (1).

Febrile Neutropenie

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

Erhöhte Leberwerte (AST, ALT oder Gesamtbilirubin)

Erhöhte Leberwerte in Form erhöhter Aminotransferasen (AST und ALT) oder Gesamtbilirubin wurden bei insgesamt zwölf Patienten (7,8 %; 95 %-KI: [4,5; 13,1]) festgestellt. Alle Ereignisse wurden höchstens mit Grad 3 bewertet und kein Ereignis wurde als SUE eingestuft.

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung

In der Studie zeigte sich bei keinem Patienten eine Disseminierte intravaskuläre Gerinnung.

Tumor Flare-Reaktion

Eine Tumor Flare-Reaktion wurde bei elf Patienten (7,1 %; 95 %-KI: [4,0; 12,3]) beobachtet, wovon vier Ereignisse als UE Grad ≥ 3 (2,6 %; 95 %-KI: [1,0; 6,5]) bzw. vier Ereignisse als SUE (2,6 %; 95 %-KI: [1,0; 6,5]) eingestuft wurden. Bei keinem Patienten trat ein UE Grad 4 oder 5 auf.

Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung

Eine Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung trat bei zwei Patienten (1,3 %; 95 %-KI: [0,4; 4,6]) in NP30179 auf.

Kolitis

Eine Kolitis wurde bei einem Patienten (0,6 %; 95 %-KI: [0,1; 3,6]) dokumentiert. Das Ereignis erforderte keine Unterbrechung der Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) und war zum Zeitpunkt des Datenschnitts andauernd (1).

Zusammenfassende Beurteilung der Verträglichkeit

Insgesamt ist das Verträglichkeitsprofil von Glofitamab (Monotherapie) für eine T-Zell-vermittelte Therapie erwartbar und klinisch sehr gut kontrollierbar. Es sind keine unerwartet schweren oder schwerwiegenden Ereignisse aufgetreten. Bei den in NP30179 aufgetretenen Ereignissen handelt es sich meist um bekannte T-Zell-Therapie vermittelte Klasseneffekte, die auch unter der Therapie mit anderen bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zelltherapien zu beobachten sind. Hierzu zählt das CRS, welches überwiegend bis Grad 2 ausgeprägt und meist mit der ersten Gabe von Glofitamab (Monotherapie) assoziiert war (34). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren alle Ereignisse mit Ausnahme eines Patienten, bei dem das Ereignis noch andauerte, vorübergehend und klangen im Median nach drei Tagen ab (1). Die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zur Reduzierung der B-Zellen und die stufenweise Aufdosierung von Glofitamab (Monotherapie) erwiesen sich in präklinischen Versuchen und auch in der Studie als effektive Strategien, mit denen schnell eine therapeutische Dosierung von Glofitamab (Monotherapie) (30 mg) erreicht werden kann und gleichzeitig das Risiko des Auftretens eines schwerwiegenden CRS niedrig gehalten wird (34). Die Tumor Flare-Reaktion, die bei elf Patienten (vier Grad 3 Ereignisse alle anderen Grad 1 und 2) berichtet wurde, und die febrile Neutropenie, die bei vier Patienten beobachtet wurde, stellen somit kein häufiges medizinisches Problem bei der Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) dar.

Neurologische UE waren überwiegend mild bis moderat (Grad 1–2), Ereignisse höheren Grades (Grad ≥ 3) traten bei weniger als 4 % der Patienten auf. Verglichen mit anderen im R/R DLBCL eingesetzten Therapien wie den CAR-T-Zelltherapien, unter denen die Raten der Grad ≥ 3 Neurotoxizitäten im Bereich von 11–32 % liegen, weist Glofitamab (Monotherapie) damit einen deutlich geringeren neurotoxischen Einfluss auf (34).

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

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenquellen
NP30179	Studienunterlagen (1, 32, 35)
	Publikation (34)
	Studienregistereinträge (36)

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.

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden der einarmigen interventionellen Studie NP30179 entnommen. Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um Evidenzstufe IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (12).

Da es sich bei der Studie NP30179 um eine nicht randomisierte, einarmige Studie handelt erfolgte die Studienbeschreibung anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (siehe Anhang 4-E). Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns nicht möglich (siehe Anhang 4-F). Die Studie NP30179 erfüllt insgesamt die Anforderungen für die Kategorie „Anhaltspunkt“ bei der Ergebnissicherheit.

Zum Nachweis des Nutzens wurden validierte und krankheitsspezifische Erhebungsmethoden verwendet. Die erhobenen Endpunkte bilden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit ab.

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 R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien erfolgt mit dem Ziel, möglichst langanhaltende Remissionen zu erreichen.

Obwohl den Patienten inzwischen vielversprechende Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ist das Rezidivrisiko weiterhin hoch und Remissionen können nur teilweise erzielt werden.

Dementsprechend besteht für die betroffenen Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien ein hoher ungedeckter Bedarf für effektive Behandlungsoptionen, die eine lange progressions- und therapiefreien Zeit ermöglichen.

In der Zulassungsstudie NP 30179 konnten durch Glofitamab (Monotherapie) hohe Ansprechraten sowie langanhaltende Remissionen nach Erreichen einer CR erzielt werden. Somit steht Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien mit Glofitamab (Monotherapie) eine hochwirksame Behandlungsoption zur Verfügung, die zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt.

Tabelle 4-66: Übersicht der Ergebnisse aus NP30179 (Datenschnitt 17. Mai 2024)

Domäne	**Endpunkt**	**Ergebnis**
Mortalität	Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 103/155 (66,5) Medianes OS (Monate); [95 %-KI]: 12,6 [7,9; 17,8]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (IRC)	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 111/155 (71,6) Medianes PFS (Monate); [95 %-KI]: 4,9; [3,4; 7,8]
	Komplette Remission (IRC)	Patienten mit Ereignis (n/N (%)) [95 %-KI]: 62/155 (40,0) [32,6; 47,9]
	Dauer der kompletten Remission (IRC)	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 29/62 (46,8) Mediane DOCR (Monate); [95 %-KI]: 29,80 [21,98; NE]
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Schmerzen Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 71/148 (48,0) Median in Monaten [95 %-KI]: 2,79 [1,64; 8,28]
		Dyspnoe Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 47/148 (31,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 18,53 [7,79; NE]
		Schlafstörungen Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 58/148 (39,2) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,78 [2,79; 24,21]
		Fatigue Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 80/148 (54,1) Median in Monaten [95 %-KI]: 1,45 [1,02; 3,45]
		Diarrhoe Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 44/148 (29,7) Median in Monaten [95 %-KI]: 23,26 [15,01; 35,98]
		Übelkeit und Erbrechen Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 48/148 (32,4)

		Median in Monaten [95 %-KI]: 20,01 [8,28; NE]
		Appetitverlust Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 49/148 (33,1) Median in Monaten [95 %-KI]: 23,00 [14,78; 36,83]
		Obstipation Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 48/148 (32,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 26,48 [4,47; NE]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 66/148 (44,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 4,93 [1,64; 18,23]
		Körperliche Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 67/148 (45,3) Median in Monaten [95 %-KI]: 3,55 [2,79; 8,51]
		Rollenfunktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 79/148 (53,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 2,30 [1,02; 4,17]
		Emotionale Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 47/148 (31,8) Median in Monaten [95 %-KI]: 19,42 [5,65; NE]
		Kognitive Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 66/148 (44,6) Median in Monaten [95 %-KI]: 5,78 [2,83; 8,51]
		Soziale Funktion Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 71/148 (48,0) Median in Monaten [95 %-KI]: 2,79 [1,41; 11,76]
	FACT-LymS	Patienten mit Ereignis (n/N (%)): 30/148 (20,3) Median in Monaten [95 %-KI]: NE [18,53; NE]
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	UE (n/N (%)) [95 %-KI]: 152/154 (98,7) [95,4; 99,6]

		UE Grad ≥ 3 (n/N (%)) [95 %-KI]: 102/154 (66,2) [58,5; 73,2]
		UE Grad 3 (n/N (%)) [95 %-KI]: 62/154 (40,3) [32,8; 48,2]
		UE Grad 4 (n/N (%)) [95 %-KI]: 29/154 (18,8) [13,4; 25,7]
		UE Grad 5 (n/N (%)) [95 %-KI]: 11/154 (7,1) [4,0; 12,3]
		SUE (n/N (%)) [95 %-KI]: 76/154 (49,4) [41,6; 57,2]
		Behandlungsabbruch wegen UE (n/N (%)) [95 %-KI]: 14/154 (9,1) [5,5; 14,7]
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma Subskala; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease); IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für Patienten mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien besteht ein großer therapeutischer Bedarf. Mit Glofitamab (Monotherapie) steht für diese Patienten eine effektive Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die eine lange progressions- und therapiefreie Zeit ermöglicht.

Ein entscheidender Schritt zum Erzielen einer langanhaltenden Remission ist ein Ansprechen auf die Therapie. Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Monotherapie) an (CR oder PR). Bei 40,0 % der Patienten war das **BOR** eine **CR**. Nach einem Jahr befanden sich noch ca. drei Viertel dieser Patienten, nach zwei Jahren noch über die Hälfte dieser Patienten und nach drei Jahren noch über 45 % dieser Patienten in CR (1). Im Median lag die **DOCR** bei 29,80 Monaten. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidivs ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patienten beachtenswert.

Unter einer Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) bleibt die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für diese stark vortherapierten Patienten auf einem akzeptablen Niveau und wird nicht durch aufgetretene **UE** dauerhaft beeinträchtigt. Die chemotherapiefreie, zeitlich begrenzte Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung

Insgesamt sind positive Ergebnisse von Glofitamab (Monotherapie) bei Patienten mit R/R DLBCL in der Mortalität und Morbidität zu verzeichnen, zudem zeigt sich ein für die Indikation erwartbares und klinisch sehr gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Mit Glofitamab (Monotherapie) erreicht ein bedeutender Teil der schwer vorbehandelten Patienten

eine langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und begrenzter Therapiedauer. Die sofort verfügbare Therapie mit Glofitamab (Monotherapie) bedeutet für die Patienten einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Glofitamab (Monotherapie) als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da u. a. bekannte belastende Nebenwirkungen und Langzeitfolgen von Chemotherapien hier nicht zu erwarten sind.

In der Gesamtschau muss jedoch festgehalten werden, dass die vorliegende Evidenz nicht den Ansprüchen der G-BA Vorgaben genügt, um einen Zusatznutzen herzuleiten. Für Glofitamab (Monotherapie) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet somit kein Zusatznutzen 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 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	Kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Roche Pharma AG. Update CSR Study NP30179, A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination with Obinutuzumab Administered after a Fixed, Single Dose Pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva/Gazyvaro) in Patients with Relapsed/Refractory B-cell non-Hodgkin's Lymphoma, Report No. 1131971: Data cut-off: 17. May 2024; 11.2024.
2. 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.

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

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023.
4. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. Oncol Ther; 9(2):329–46, 2021. doi: 10.1007/s40487-021-00161-5.
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 6.
6. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29.November 2010.
7. 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.
8. Paunescu A-C, Copie CB, Malak S, Le Gouill S, Ribrag V, Bouabdallah K et al. Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. Annals of hematology; 101(2):317–32, 2022. doi: 10.1007/s00277-021-04689-4.
9. Strouse CS, Larson MC, Ehlers SL, Yost KJ, Maurer MJ, Ansell SM et al. Long-Term Health-Related Quality of Life of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Patients and Nontransplant Patients With Aggressive Lymphoma: A Prospective Cohort Analysis. JCO Oncol Pract; 18(7):e1069-e1080, 2022. doi: 10.1200/OP.21.00694.
10. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [aufgerufen am: 01.04.2025].
11. www.gesetze-im-internet.de. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. URL. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [aufgerufen am: 10.04.2025].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss; 20.3.2025.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf [aufgerufen am: 01.04.2025].

14. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC cancer; 11:353, 2011. doi: 10.1186/1471-2407-11-353.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [aufgerufen am: 01.04.2024].
16. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes; 9(1):106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
17. 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.
18. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies.
19. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev; 4(1):2, 2014. doi: 10.1186/2191-1991-4-2.
20. 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.
21. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
22. 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.
23. Cella D, Webster K, Cashy J, Kutikova L, Burgess MF, Lin BK et al. Development of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Research: The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym). Blood; 106(11):750, 2005. doi: 10.1182/blood.V106.11.750.750.
24. Overcash J, Extermann M, Parr J, Perry J, Balducci L. Validity and reliability of the FACT-G scale for use in the older person with cancer. Am J Clin Oncol; 24(6):591–6, 2001. doi: 10.1097/00000421-200112000-00013.

25. 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.
26. www.meddra.org. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 27.0. URL: https://www.meddra.org/ [aufgerufen am: 01.04.2025].
27. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf [aufgerufen am: 01.04.2025].
28. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Columvi (glofitamab) Treatment of diffuse large B-cell lymphoma EU/3/21/2497.
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. Quality of Life Group. Core - EORTC - Quality of Life. URL: https://qol.eortc.org/core/ [aufgerufen am: 10.04.2025].
32. Roche Pharma AG. Protocol: A multicenter, open-label, phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of Glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with Obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Zell Non-Hodgkin's Lymphoma: Protocol number NP30179, Version 13; 1.3.2024.
33. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood; 124(2):188–95, 2014. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
34. 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.
35. Roche Pharma AG. Statistical Analysis Plan: A multicenter, open-label, phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of Glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with Obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Zell Non-Hodgkin's Lymphoma, : Protocol number NP30179, Version 5; 26.7.2022.
36. clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov. Study Details | A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent Administered After Pretreatment With Obinutuzumab in Chinese Patients

With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | ClinicalTrials.gov. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657302 [aufgerufen am: 01.04.2025].

37. 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.
38. Lee JJ, Liu DD. A predictive probability design for phase II cancer clinical trials. Clin Trials; 5(2):93–106, 2008. doi: 10.1177/1740774508089279.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Proquest Dialog	
Datum der Suche	11.03.2025	
Zeitsegment	1946 bis 11.03.2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Glofitamab	81
2	RO7082859	0
3	"RO 7082859"	0
4	"RO-7082859"	0
5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	81
6	DTYPE(randomized controlled trial)	638.716
7	ti,ab,su(randomized)	948.501
8	ti,ab,su(placebo)	278.922
9	S6 OR S7 OR S8	1.249.095
10	S9 AND S5	4°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Proquest Dialog	
Datum der Suche	11.03.2025	
Zeitsegment	1947 bis 11.03.2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	ti,ab,su(Glofitamab)	415
2	RO7082859	11

[22] 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.

[23] 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.

3	"RO 7082859"	9
4	"RO-7082859"	9
5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	418
6	ti,ab(random*)	2.190.399
7	ti,ab,su(placebo)	568.605
8	ti,ab("double-blind*")	265.737
9	S6 OR S7 OR S8	2.494.478
10	S5 AND S9	26°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Cochrane CENTRAL	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	11.03.2025	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Glofitamab	23
2	RO7082859	4
3	RO-7082859	0
4	RO 7082859	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	23
6	#5 in Trials	23

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffen.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.Gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	11.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Glofitamab OR "RO7082859" OR "RO 7082859" OR "RO-7082859")
Treffer	57

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Glofitamab OR "RO7082859" OR "RO 7082859" OR "RO-7082859")
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search
Datum der Suche	11.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Contain any of these items: Glofitamab, RO7082859, RO 7082859, RO-7082859
Treffer	17

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	11.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Glofitamab OR "RO7082859" OR "RO 7082859" OR "RO-7082859")
Treffer	95 Einträge für 79 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

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Falchi, L.; Hutchings, M.; Carlo-Stella, C.; Morschhauser, F.; Dickinson, M.; Cartron, G. et al. (2024): Dexamethasone is associated with reduced frequency and intensity of cytokine release syndrome compared with alternative corticosteroid regimens as premedication for glofitamab in patients with relapsed / refractory large B-cell lymphoma. In: Haematologica. DOI: 10.3324/haematol.2024.286257.	A5 - Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschluss-grund
1	NCT04889716	CAR-T Followed by Bispecific Antibodies [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889716	A5 - Studientyp
2	NCT03075696	A Dose Escalation Study of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075696	A5 - Studientyp
3	NCT03467373	A Study of Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP), or Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (CHP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas or With DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373	A2 - Intervention
4	NCT05219513	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO7443904 in Combination With Glofitamab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05219513	A5 - Studientyp

5	NCT03533283	An Open-Label Phase lB/II Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533283	A5 - Studientyp
6	NCT05169515	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination With CC-220 and CC-99282 in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169515	A5 - Studientyp
7	NCT04077723	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7227166 in Combination With Obinutuzumab and in Combination With Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077723	A2 - Intervention
8	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313608	A5 - Studientyp
9	NCT04657302	A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent Administered After Pretreatment With Obinutuzumab in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657302	A5 - Studientyp

10	NCT04980222	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Glofitamab in Combination With Rituximab (R) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Circulating Tumor (ct)DNA High-Risk Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04980222	A1 - Patientenpopulation
11	NCT05533775	A Study to Evaluate Glofitamab + Chemoimmunotherapy in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05533775	A2 - Intervention
12	NCT05364424	A Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Glofitamab in Combination With Rituximab Plus Ifosfamide, Carboplatin Etoposide Phosphate in Participants With Relapsed/Refractory Transplant or CAR-T Therapy Eligible Diffuse B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05364424	A2 - Intervention
13	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408638	A2 - Intervention
14	NCT05798156	Rituximab in Combination With Glofitamab and Polatuzumab Vedotin in Patients With Previously Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma Ineligible for R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05798156	A1 - Patientenpopulation

15	NCT04914741	A Multicentre, Parallel Arm, Open-label Trial of Frontline R-CHOP/Pola-RCHP and Glofitamab in Younger, Higher Risk Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914741	A1 - Patientenpopulation
16	NCT05800366	A Phase II Study of Glofitamab Plus Polatuzumab-R-CHP for Patients With High-risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05800366	A5 - Studientyp
17	NCT05783596	Glofit and Obin in Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05783596	A5 - Studientyp
18	NCT05335018	GPL in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05335018	A5 - Studientyp
19	NCT04703686	Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703686	A5 - Studientyp
20	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31	A2 - Intervention

21	2020-001985-12	A Phase II Trial Evaluating Glofitamab, a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas after CAR T-cells therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001985-12	A5 - Studientyp
22	2021-006326-48	A PHASE I/II, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, TWO-PART TRIAL TO EVALUATE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH CHEMOIMMUNOTHERAPY IN PEDIATRIC AN [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006326-48	A2 - Intervention
23	2021-001647-28	A PHASE II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) PLUS CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, VINCRISTINE, AND PREDNISONE (CHOP) IN CIRCULATING TUMOR (ct)D [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001647-28	A1 - Patientenpopulation
24	NCT04889716	CAR-T Followed by Bispecific Antibodies [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04889716	A5 - Studientyp
25	ALLG - NHL37 (GOlDiLOX)	NHL37 - A phase I/II study to assess safety of combining Glofitamab and Pirtobrutinib (LOXo-305) for treatment in patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and prior therapy with a BTK inhibitor [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12622001275752.aspx	A1 - Patientenpopulation

26	JapicCTI-205172	A PHASE I STUDY OF RO7082859 IN PATIENTS WITH B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205172	A5 - Studientyp
27	ISRCTN17975931	A study to evaluate the safety, tolerability, processing by the body, mechanism of action, and effectiveness of glofitamab following obinutuzumab pretreatment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.isrctn.com/ISRCTN17975931	A2 - Intervention
28	NCT05533775	A Study to Evaluate Glofitamab + Chemoimmunotherapy in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05533775	A2 - Intervention
29	NCT05364424	A Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Glofitamab in Combination With Rituximab Plus Ifosfamide, Carboplatin Etoposide Phosphate in Participants With Relapsed/Refractory Transplant or CAR-T Therapy Eligible Diffuse B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05364424	A2 - Intervention
30	NCT05169515	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination With CC-220 and CC-99282 in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05169515	A5 - Studientyp
31	NCT05219513	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO7443904 in Combination With Glofitamab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219513	A5 - Studientyp

32	NCT04980222	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Glofitamab in Combination With Rituximab (R) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Circulating Tumor (ct)DNA High-Risk Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04980222	A1 - Patientenpopulation
33	NCT04657302	A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent Administered After Pretreatment With Obinutuzumab in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04657302	A5 - Studientyp
34	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: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04408638	A2 - Intervention
35	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: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313608	A5 - Studientyp
36	NCT04077723	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7227166 in Combination With Obinutuzumab and in Combination With Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04077723	A2 - Intervention

37	NCT03533283	An Open-Label Phase lB/II Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03533283	A5 - Studientyp
38	NCT03467373	A Study of Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP), or Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (CHP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas or With DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467373	A2 - Intervention
39	NCT03075696	A Dose Escalation Study of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075696	A5 - Studientyp
40	2020-001985-12	STUDY EVALUATING EFFECTIVNESS of ANTICD20XCD3 BISPECIFIC ANTIBODIES FOR RELAPSE/REFRACTORY LYMPHOMAS AFTER CART THERAPY [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001985-12	A5 - Studientyp
41	NCT04914741	A Multicentre, Parallel Arm, Open-label Trial of Frontline R-CHOP/Pola-RCHP and Glofitamab in Younger, Higher Risk Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04914741	A1 - Patientenpopulation

42	NCT05800366	A Phase II Study of Glofitamab Plus Polatuzumab-R-CHP for Patients With High-risk Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05800366	A1 - Patientenpopulation
43	NCT05783596	Glofit and Obin in Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05783596	A1 - Patientenpopulation
44	NCT05335018	GPL in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05335018	A2 - Intervention
45	NCT04703686	Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04703686	A5 - Studientyp
46	NCT04970901	A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS-7) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04970901	A5 - Studientyp
47	NCT05833763	An Open-label, Single-arm, Phase 2 Trial of GlOfitamab anD pIrtobrutinib (LOXo-305) in Patients With Mantle Cell Lymphoma and Prior Exposure to a BTK Inhibitor [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05833763	A1 - Patientenpopulation
48	NCT06634589	A Phase 1b/2, Open-Label, Master Protocol Study of BTK-Degrader BGB-16673 in Combination With Other Agents in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06634589	A2 - Intervention

49	NCT06252675	A Multicenter Phase 2 Study of Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06252675	A2 - Intervention
50	NCT04161248	A Phase I Master Protocol of Novel Combination Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161248	A2 - Intervention
51	NCT06043674	A Phase 2 Study of Glofitamab as Monotherapy or in Combination With Polatuzumab Vedotin or Atezolizumab in Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06043674	A2 - Intervention
52	NCT06054776	A Phase 2 Study of Glofitamab With Acalabrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054776	A2 - Intervention
53	NCT05861050	Phase 1/2 Study of the Combination of Glofitamab, Venetoclax and Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed High Risk Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05861050	A1 - Patientenpopulation
54	NCT06186648	A Phase 2 Study Evaluating the Bispecific CD3xCD20 Antibody GLOfitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) in Patients With RIchter Syndrome as Frontline therapY [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06186648	A2 - Intervention
55	NCT05927558	Salvage Treatment With Glofitamab in Patients Affected by Relapsed/Refractory Non-Hodgkin B-cell Lymphoma: a GIMEMA-FIL Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05927558	A5 - Studientyp

56	NCT06047080	A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Comparing the Efficacy and Safety of Glofitamab (RO7082859) in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Pola-R-CHP in Previously Untreated Patients With Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047080	A1 - Patientenpopulation
57	NCT06084936	A Phase III, Open-Label, Multicenter Randomized Study Evaluating Glofitamab as a Single Agent Versus Investigator's Choice in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084936	A1 - Patientenpopulation
58	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: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06624085	A2 - Intervention
59	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: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06806033	A2 - Intervention
60	NCT06464185	A Prospective Clinical Study of CD3-CD20 Bisspecific Antibody Based Therapy Combined With CD19-CAR T Cells in the Treatment of Relapsed Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06464185	A2 - Intervention

61	NCT06867536	A Prospective, Single Arm, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Hypofractionation Radiotherapy in Combination with Glofitamab in Relapsed/refractory Diffuse B-cell Lymphoma with Baseline High Tumor Burden [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06867536	A2 - Intervention
62	NCT06213311	A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel and Glofitamab as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Patients With Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06213311	A2 - Intervention
63	NCT06670105	A Phase 2 Trial of Glofitamab for Minimal Residual Disease in Patients With Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06670105	A5 - Studientyp
64	NCT06192888	Pilot Study of Glofitamab and Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a BTK Inhibitor [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06192888	A1 - Patientenpopulation
65	NCT06765317	Optimizing Frontline Therapy for DLBCL in Older Adults: A GLOfitamab-based, Response-adapted, Window-stYle Study (GLORY) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06765317	A2 - Intervention
66	NCT06665217	Glofitamab, Polatuzumab Vedotin, Zanubrutinib, Lenalidomide and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06665217	A2 - Intervention
67	NCT06357676	A Phase Ib/II Study Evaluating the Clinical Activity of Glofitamab Plus Ibrutinib (GLIB) With Obinutuzumab Pretreatment in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma in Patients ≥ 65 or Ages 18-64 With High-Risk Features [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357676	A2 - Intervention

68	NCT06481826	A Study to Evaluate Glofitamab as Single Agent in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481826	A5 - Studientyp
69	NCT05896163	A PHASE 1b/2, OPEN-LABEL STUDY OF PF-07901801 IN COMBINATION WITH GLOFITAMAB AFTER A FIXED, SINGLE DOSE OF OBINUTUZUMAB IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA NOT ELIGIBLE FOR STEM CELL TRANSPLANTATION [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896163	A2 - Intervention
70	NCT06656221	A Prospective, Single-Center Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab Combined With Orelabrutinib and Bortezomib in Patients With High-Risk Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06656221	A1 - Patientenpopulation
71	NCT06567366	A Single-Center, Prospective Study Evaluating the Efficacy and Safety of CAR T-cell Therapy in Combination With Glofitamab in the Treatment of Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma With High-Risk Prognostic Factors [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06567366	A2 - Intervention
72	NCT06755775	PET Imaging Targeting Granzyme B Predicts Immunotherapy Efficacy in Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06755775	A5 - Studientyp
73	NCT06656234	The Effectiveness and Safety of Glofitamab in Real-World Clinical Practice Among Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Prospective, Observational, Multicenter Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06656234	A5 - Studientyp

74	NCT06534437	An Open Label, Phase 2 Clinical Trial of MEN1703 As Monotherapy and in Combination with Glofitamab in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06534437	A2 - Intervention
75	NCT06552572	Phase II Study of Glofitamab Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Achieving Response After CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06552572	A5 - Studientyp
76	NCT06682130	A Prospective Study of Glofitamab Bridging Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients With Relapsed and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06682130	A5 - Studientyp
77	NCT06497452	A Prospective, Observational Study to Explore the Efficacy and Safety of Salvage Therapy With Glofitamab in a Real-world Setting in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497452	A5 - Studientyp
78	NCT06651853	The Efficacy and Safety of Large Fraction Radiation Therapy Combined With Lenalidomide, and Glofitamab Monoclonal Antibody in the Treatment of Refractory Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651853	A5 - Studientyp
79	NCT06558604	A Phase II, Multicenter, Open-label Study Evaluating Glofitamab in Combination With Venetoclax Plus Zanubrutinib or Venetoclax Alone in Subjects With Untreated or Relapsed/Refractory High-risk Mantle-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06558604	A1 - Patientenpopulation

80	NCT06570447	An Open-label, Single-arm, Single-center, Phase II Clinical Trial of Glofitamab Combination With Chidamide in Patients With Recurrent and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570447	A5 - Studientyp
81	NCT06071871	A Phase II Trial of Polatuzumab Vedotin, Obinutuzumab and Glofitamab As a Peri-CAR-T Cell Treatment Strategy in Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06071871	A5 - Studientyp
82	NCT06050694	Feasibility Trial of Glofitamab in a Response Adapted Approach Incorporating Interim FDG PET and ctDNA to Optimize Primary Therapy of DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06050694	A5 - Studientyp
83	NCT04231877	A Pilot Study to Estimate the Safety and Tolerability of the Combination of Polatuzumab Vedotin, With or Without Glofitamab, With Dose Adjusted Rituximab, Etoposide, Cyclophosphamide, and Doxorubicin (PERCH) for Upfront Treatment of Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04231877	A2 - Intervention
84	2022-003398-51	A prospective multicenter phase 2 study of the chemotherapy-light combination of intravenous rituximab with the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin and the bispecific antibody glofitamab in [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003398-51	A1 - Patientenpopulation
85	NCT04970901	A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS-7) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970901	A2 - Intervention

86	NCT05833763	A Phase 2 Trial of GlOfitamab anD pIrtobrutinib in Mantle Cell Lymphoma Patients With Prior BTK Inhibitor Exposure [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05833763	A1 - Patientenpopulation
87	NCT06252675	Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06252675	A1 - Patientenpopulation
88	NCT04161248	Phase I Master Protocol of Novel Combination Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161248	A1 - Patientenpopulation
89	NCT06043674	A Ph 2 Study of Glofitamab Alone or in Combination With Polatuzumab Vedotin or Atezolizumab in Richter's Transformation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06043674	A5 - Studientyp
90	NCT06054776	Acalabrutinib, Obinutuzumab, and Glofitamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054776	A1 - Patientenpopulation
91	NCT05861050	Glofitamab With Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed High Risk Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05861050	A1 - Patientenpopulation

92	2023-505222-34-00	A Study of Glofitamab (RO7082859) and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin (Plus A Single Pretreatment Dose of Obinutuzumab) in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Glofitamab Imaging Sub-Study NP39488/IMG: A Study of Glofitamab (Plus A Single Pretreatment Dose of Obinutuzumab) Using 89ZR-DF-IAB22M2C as CD8 Tracer in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505222-34-00	A2 - Intervention
93	2023-503206-37-00	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Glofitamab as a Single Agent Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503206-37-00	A1 - Patientenpopulation
94	2023-504028-24-00	A Study to Comparing the Efficacy and Safety of Glofitamab (RO7082859) in Combination with Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Pola-R-CHP in Previously Untreated Patients with Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504028-24-00	A2 - Intervention
95	2023-504264-41-00	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of Glofitamab in Monotherapy and in Combination with Chemoimmunotherapy in Pediatric and Young Adult Participants with Relapsed/Refractory Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504264-41-00	A1 - Patientenpopulation

96	2023-506899-27-00	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination with Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination with Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506899-27-00	A2 - Intervention
97	2022-502616-37-00	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of Englumafusp Alfa (RO7227166, a CD19 targeted 4-1BB ligand) in Combination with Obinutuzumab and in Combination with Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502616-37-00	A2 - Intervention
98	2023-506699-29-00	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO7443904 in Combination with Glofitamab in Participants with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506699-29-00	A2 - Intervention
99	2023-507728-22-00	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous Glofitamab following Obinutuzumab Pretreatment in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507728-22-00	A5 - Studientyp

100	2023-506863-32-00	A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ascending Intravenous Doses of Glofitamab, Administered after Ocrelizumab Pretreatment, in Patients with Multiple Sclerosis [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506863-32-00	A1 - Patientenpopulation
101	2023-504994-19-00	A study to look at how safe and effective glofitamab plus R-CHOP in ctDNA high-risk people with untreated diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504994-19-00	A1 - Patientenpopulation
102	2023-505185-28-00	An early Phase 1b Study to assess how safe and effective is the treatment with drugs, called Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination with drugs called, CC-220 and CC-99282 in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505185-28-00	A2 - Intervention
103	2020-001021-31	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination with Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination with Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001021-31	A2 - Intervention
104	2021-006326-48	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of Glofitamab in Monotherapy and in Combination with Chemoimmunotherapy in Pediatric and Young Adult Participants with Relapsed/Refractory Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006326-48	A5 - Studientyp

105	NCT05798156	A prospective multicenter phase 2 study of the chemotherapy-light combination of intravenous rituximab with the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin and the bispecific antibody glofitamab in previously untreated aggressive B-cell lymphoma patients above 60 years of age ineligible for a fully dosed R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513949-37-00	A1 - Patientenpopulation
106	NCT06186648	Evaluation of Treatment by Glofitamab in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus CHOP in Patients With RIchter Syndrome [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06186648	A5 - Studientyp
107	2022-501554-11-00	FILOCLL015 - GLORIFY - A phase 2 study evaluating the bispecific CD3xCD20 antibody GLOfitamab in combination with rituximab or obinutuzumab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) in patients with RIchter syndrome as Frontline therapY [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501554-11-00	A2 - Intervention
108	NCT05927558	Salvage Treatment With Glofitamab in R/R B-NHL: a GIMEMA-FIL Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05927558	A5 - Studientyp
109	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06624085	A5 - Studientyp
110	NCT06084936	A Study to Evaluate Glofitamab as a Single Agent vs. Investigator's Choice in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06084936	A1 - Patientenpopulation

111	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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06806033	A5 - Studientyp
112	NCT06047080	An Open-Label Study Comparing Glofitamab and Polatuzumab Vedotin + Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone Versus Pola-R-CHP in Previously Untreated Patients With Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047080	A1 - Patientenpopulation
113	NCT05798156	A prospective multicenter phase 2 study of the chemotherapy-light combination of intravenous rituximab with the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin and the bispecific antibody glofitamab in previously untreated aggressive B-cell lymphoma patients above 60 years of age ineligible for a fully dose R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003398-51	A1 - Patientenpopulation
114	2023-506706-40-00	A phase II, multicenter, open-label study evaluating Glofitamab in combination with Venetoclax plus Zanubrutinib or Venetoclax alone in subjects with untreated or relapsed/refractory high-risk mantle-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506706-40-00	A1 - Patientenpopulation
115	NCT06670105	A Phase 2 Trial of Glofitamab for Minimal Residual Disease in Patients With Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06670105	A5 - Studientyp

116	NCT06213311	A Study of Axicabtagene Ciloleucel and Glofitamab as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Patients With Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06213311	A5 - Studientyp
117	NCT06192888	A Study of Glofitamab and Lenalidomide in People with Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06192888	A1 - Patientenpopulation
118	NCT06765317	A Study of Glofitamab-based Treatment in People With Diffuse Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06765317	A2 - Intervention
119	NCT06665217	G-Pola-ZLP in Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06665217	A1 - Patientenpopulation
120	NCT06357676	Glofitamab Plus Ibrutinib With Obinutuzumab for the Treatment of Patients With Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06357676	A1 - Patientenpopulation
121	NCT06481826	Glofitamab in Chinese Patients With R/R DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06481826	A5 - Studientyp
122	NCT05896163	A Study to Learn About the Effects of Two Study Medicines (Maplirpacept PF-07901801 And Glofitamab) When Given Together In People With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896163	A2 - Intervention

123	2021-001647-28	A PHASE II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) PLUS CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, VINCRISTINE, AND PREDNISONE (CHOP) IN CIRCULATING TUMOR (ct)DNA HIGH-RISK PATIENTS WITH UNTREATED DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001647-28	A1 - Patientenpopulation
124	NCT06656221	A Prospective, Single-Center Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab Combined With Orelabrutinib and Bortezomib in Patients With High-Risk Mantle Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06656221	A1 - Patientenpopulation
125	NCT06567366	CAR T-cell Therapy in Combination With Glofitamab for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma With High-Risk Prognostic Factors [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06567366	A2 - Intervention
126	NCT06656234	The Effectiveness and Safety of Glofitamab in Real-World Clinical Practice Among Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Prospective, Observational, Multicenter Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06656234	A5 - Studientyp
127	2024-513098-31-00	Study of MEN1703 in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513098-31-00	A2 - Intervention
128	NCT06534437	MEN1703 (SEL24) to Treat Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (JASPIS-01) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06534437	A2 - Intervention

129	NCT06552572	Glofitamab in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma After CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06552572	A5 - Studientyp
130	KCT0009759	Phase II study, open-label single-center study for evaluating efficacy and safety for glofitamab maintenance therapy in RR-DLBCL patients who achieved response rate after CD19 CAR-T cell therapy (NICKNAME: GLORY STUDY [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=27901	A5 - Studientyp
131	NCT06497452	A Study of Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination With Salvage Therapy in a Real-world Setting in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06497452	A5 - Studientyp
132	NCT06682130	Glofitamab Bridging ASCT for Patients With Relapsed or Refractory DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06682130	A2 - Intervention
133	ChiCTR2500096963	A study evaluating the effect of large fractionated radiotherapy combined with Recombinant Human Granulocyte/Macrophage Colony-stimulating Factor for Injectionr, Lenalidomide, and Glofitamab in the Treatment of Patients With Refractory Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center,Prospective Phase II Clinical Study [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=250752	A2 - Intervention
134	NCT06651853	Large Fraction Radiation Therapy Combined With Lenalidomide, and Glofitamab in Refractory Relapsed DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06651853	A2 - Intervention

135	ChiCTR2400086734	A prospective, single-center, single-arm clinical study evaluating the efficacy and safety of Glofitamab in combination with Gemox regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma who did not respond to the first-line therapy in interim evaluation [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=236655	A2 - Intervention
136	ChiCTR2400091464	A prospective, single-center, single-arm clinical study evaluating the efficacy and safety of Glofitamab in combination with Tislelizumab in patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=248528	A2 - Intervention
137	NCT06558604	A Phase II Study Evaluating Glofitamab in Combination With Venetoclax Plus Zanubrutinib or Venetoclax Alone in Subjects With Untreated or Relapsed/Refractory High-risk Mantle-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06558604	A2 - Intervention
138	NCT06570447	Glofitamab Combination With Chidamide in Patients With Recurrent/Refractory DLBCL [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06570447	A2 - Intervention
139	NCT06071871	A Trial of Polatuzumab Vedotin, Obinutuzumab and Glofitamab As a Peri-CAR-T Cell Treatment Strategy in Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06071871	A2 - Intervention
140	NCT06050694	Feasibility Trial of Glofitamab in a Response Adapted Approach Incorporating Interim FDG PET and ctDNA to Optimize Primary Therapy of DLBCL (GRAIL) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06050694	A1 - Patientenpopulation

141	NCT04231877	Polatuzumab Vedotin and Combination Chemotherapy With or Without Glofitamab for the Treatment of Untreated Aggressive Large B-cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04231877	A1 - Patientenpopulation
142	2024-513098-31-00	An Open Label, Phase 2 Clinical Trial of MEN1703 as Monotherapy and in Combination with Glofitamab in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (JASPIS-01) [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
143	2023-505222-34-00	An Open-Label, Multi-Center, Phase Ib/II Study of Glofitamab and Atezolizumab or Polatuzumab Vedotin (Plus A Single Pretreatment Dose of Obinutuzumab) in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Glofitamab Imaging Sub-Study NP39488/IMG: A Study of Glofitamab (Plus A Single Pretreatment Dose of Obinutuzumab) Using 89ZR-DF-IAB22M2C as CD8 Tracer in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
144	2023-506699-29-00	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO7443904 in Combination with Glofitamab in Participants with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
145	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:	A2 - Intervention

146	2023-507728-22-00	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous Glofitamab following Obinutuzumab Pretreatment in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A5 - Studientyp
147	2023-504028-24-00	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF GLOFITAMAB (RO7082859) IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN PLUS RITUXIMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, AND PREDNISONE (POLA-R-CHP) VERSUS POLA-R-CHP IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH LARGE B-CELL LYMPHOMA [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
148	2023-505625-14-00	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination with Obinutuzumab Administered After a Fixed, Single Dose Pre-Treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro™) in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A5 - Studientyp
149	2022-502616-37-00	An Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of Englumafusp Alfa (RO7227166, a CD19 Targeted 4-1BB Ligand) in Combination with Obinutuzumab and in Combination with Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
150	2023-504994-19-00	A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab in Combination with Rituximab (R) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Circulating Tumor (ct)DNA High-Risk Patients with Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A1 - Patientenpopulation

151	2023-506863-32-00	A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ascending Intravenous Doses of Glofitamab, Administered after Ocrelizumab Pretreatment, in Patients with Multiple Sclerosis [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A1 - Patientenpopulation
152	2023-505185-28-00	An early Phase 1b Study to assess how safe and effective is the treatment with drugs, called Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination with drugs called, CC-220 and CC-99282 in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
153	2023-504264-41-00	A Phase I/II, Open-Label, Single-Arm, Two-Part Trial to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of Glofitamab in Monotherapy and in Combination with Chemoimmunotherapy in Pediatric and Young Adult Participants with Relapsed/Refractory Mature B-Cell Non−Hodgkin Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A5 - Studientyp
154	2023-503206-37-00	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED STUDY EVALUATING GLOFITAMAB AS A SINGLE AGENT VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A1 - Patientenpopulation
155	2024-513949-37-00	A prospective multicenter phase 2 study of the chemotherapy-light combination of intravenous rituximab with the antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin and the bispecific antibody glofitamab in previously untreated aggressive B-cell lymphoma patients above 60 years of age ineligible for a fully dosed R-CHOP [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A1 - Patientenpopulation

156	2022-501554-11-00	FILOCLL015 - GLORIFY - A phase 2 study evaluating the bispecific CD3xCD20 antibody GLOfitamab in combination with rituximab or obinutuzumab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) in patients with RIchter syndrome as Frontline therapY [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A2 - Intervention
157	2023-506706-40-00	GLOASIS - A Phase II multicenter, open-label Study Evaluating Glofitamab in Combination With Venetoclax Plus Zanubrutinib Or Venetoclax alone in Subjects With Untreated Or Refractory high risk Mantle-Cell Lymphoma [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A1 - Patientenpopulation
158	2023-508301-25-00	BiCAR Therapy - A Phase II Trial Evaluating Glofitamab, a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas after CAR T-cells therapy [Zugriffsdatum: 08.06.2021]. Verfügbar unter:	A5 - Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NP30179

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	**Überblick über das Studiendesign** NP30179 ist eine multizentrische, open-label Phase I/II Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie zur Evaluierung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Glofitamab (COLUMVI®, RO7082859). Glofitamab wird als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) nach jeweiliger Vorbehandlung mit einer Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab (Gpt) bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom (NHL) verabreicht. Die Studie ist dreiteilig (Dosis-Eskalation [Teil I: Glofitamab Monotherapie, Teil II: Glofitamab Monotherapie oder Kombinationstherapie Glofitamab+Obinutuzumab], Dosis-Expansion [Teil III: Glofitamab Monotherapie oder Kombinationstherapie Glofitamab+Obinutuzumab]). Glofitamab ist ein bispezifischer T-Zell-Antikörper (TCB), der gegen die von B-Zellen bzw. T-Zellen exprimierten Oberflächenantigene CD20 bzw. CD3ε gerichtet ist. Durch die gleichzeitige Bindung an CD20-exprimierende Tumorzellen und an CD3ε des T-Zell-Rezeptorkomplexes induziert es die Lyse von Tumorzellen sowie die Aktivierung, Proliferation und Zytokin-Freisetzung von T-Zellen. Präklinische Studien mit Glofitamab haben gezeigt, dass es sich um ein wirksames Molekül mit nachgewiesener in vitro und in vivo-Aktivität zur vollständigen Eliminierung von B-Zellen aus dem peripheren Blut und sekundären lymphatischen Organen handelt, welches zur Rückbildung von aggressiven Lymphomtumoren führt.
Methoden		
3	Probanden / Patienten	
3a	• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde	**Einschlusskriterien** 1) Unterzeichnete Einverständniserklärung 2) Bereitschaft und Fähigkeit die Studie gemäß Studienprotokoll durchzuführen 3) Alter ≥ 18 Jahre 4) Je nach Teil der Studie folgende Vorgeschichte oder Status: a) Histologisch bestätigtes hämatologisches Malignom mit angenommener CD20 Exprimierung b) Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie oder fehlendes Ansprechen auf mindestens eine Vortherapie c) Keine verfügbaren Behandlungsoptionen, die das Überleben verlängern würden (z. B.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	• Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	Standard Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation <u>Geeignete R/R NHL Patienten:</u> <u>für Phase I und II Dosiseskalationskohorten:</u> Grad 1–3b Follikuläre Lymphome (FL); Marginalzonen-Lymphom (MZL); Mantelzelllymphom (MCL); diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma); primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL; Primary mediastinal B cell lymphoma); Richter-Transformation und transformiertes FL (trFL). <u>für Phase III Expansionskohorte:</u> a) Patienten der DLBCL-Kohorte: Patienten mit DLBCL nicht anderweitig klassifiziert (NOS, not otherwise specified), hochgradigem B-Zell Lymphom (HGBCL, high-grade B-cell lymphoma), b) PMBCL oder trFL und mit Rezidiv oder fehlendem Ansprechen auf mindestens zwei systemische Vortherapien (darunter mind. eine Therapie mit Anthrazyklinen sowie anti-CD20-Antikörpern). Patienten mit Richter-Transformation werden für Phase III als ungeeignet erachtet. c) FL-Kohorte: Patienten mit Grad 1–3a FL und mit Rezidiv oder fehlendem Ansprechen auf mindestens zwei systemische Vortherapien mit Rituximab und Alkylantien 5) Messbare Erkrankung, definiert als mind. eine zweidimensional messbare Läsion mit einer längsten Abmessung > 1,5 cm oder mind. eine zweidimensional messbare extranodale Läsion mit einer längsten Abmessung > 1,0cm 6) Möglichkeit zur Entnahme einer frischen Biopsie von einer zugänglichen Stelle, sofern die Patienten mehr als eine messbare Zielläsion aufweisen. Liegt keine frische Biopsie vor, sollten die letzten archivierten Tumorgewebeproben verfügbar sein 7) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 8) Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen (nach Einschätzung des Prüfarztes) 9) Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit einer Vortherapie müssen auf Grad ≤ 1 abgeklungen sein 10) Adäquate Leberfunktion: Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, Upper limit of normal). Patienten mit dokumentierter Vorgeschichte eines Gilbert-Syndroms und für die zusätzlich zu den erhöhten Gesamtbilirubinwerten erhöhte indirekte Bilirubinwerte vorliegen sind zugelassen;

		Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3 x ULN 11) Adäquate hämatologische Funktion: Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9 /L, Thrombozytenzahl ≥75 000/µL (keine Thrombozytentransfusion in den 14 Tagen vor Verabreichung von Gpt); Hämoglobin (Hb) ≥ 10.0 g/dL (6.2 mmol/L); transfusionsfrei in den 21 Tagen vor Verabreichung von Gpt. 12) Adäquate Nierenfunktion: Serumkreatinin ≤ 1,5 x ULN oder eine Kreatinin-Clearance, berechnet mit der Cockroft-Gault-Formel, von ≥ 50 ml/min bei Patienten für die, nach Einschätzung des Prüfärztes, die Serumkreatininwerte die Nierenfunktion nicht adäquat widerspiegeln 13) Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tage vor Erhalt der Studienmedikation vorlegen. 14) Nachweis eines negativen PCR-Testergebnisses eine akute oder chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion 15) Negativer Testnachweis auf den Hepatitis-C- und das humane Immundefizienz-Virus 16) Frauen im gebärfähigen Alter: sexuelle Abstinenz oder Anwendung einer empfohlenen Methode der Verhütung mit einer Versagensrate von < 1 % pro Jahr vom Screening bis mindestens 18 Monate nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab oder 2 Monate nach der letzten Dosis Glofitamab, je nachdem was länger ist. Zeugungsfähige Männer: Verwendung einer empfohlenen Methode der Verhütung mit einer Versagensrate von < 1 % pro Jahr und Verzicht auf Samenspende vom Screening bis 3 Monate nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab oder 2 Monate nach der letzten Dosis Glofitamab, je nachdem was länger ist. **Ausschlusskriterien** 1. Unfähigkeit, die im Protokoll vorgeschriebenen Krankenhausaufenthalte und Einschränkungen einzuhalten 2. Patienten mit chronischer lymphatische Leukämie, Burkitt Lymphom oder lymphoplasmozytärem Lymphom 3. Patienten mit einer bekannter oder vermuteter hämophagozytische Lymphohistiozytose in der Vorgeschichte 4. Patienten mit einer akuten bakteriellen oder viralen Infektion oder Pilzinfektion bei Studienbeginn 5. Patienten mit einer bekannten aktiven Infektion, einer wiederaufflammenden latenten Infektion oder einer länger andauernden Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit i.v. verabreichten Antibiotika erfordert 6. Schwangere, Stillende, oder Patientinnen, die beabsichtigen während der Studie schwanger zu werden

		7. Vorbehandlung mit systemischen immuntherapeutischen Wirkstoffen z. B. Radioimmunkonjugaten, Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, Zytokinen und monoklonalen Antikörpern innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs (je nach dem was kürzer ist) vor Gpt-Infusion an Zyklus 1 Tag 7 8. Vorgeschichte von therapie-assoziierten immunvermittelten UE in Zusammenhang mit einer Immunochemotherapie: - Grad ≥ 3 UE (Ausnahme Grad 3 Endokrinopathie, die durch eine Ersatztherapie behandelt werden konnte) - Grad 1–2 UE die nach Therapieabbruch zu Baseline nicht abgeklungen sind 9. Dokumentierte Refraktärität gegenüber Obinutuzumab 10. Behandlung mit einer Standard-Strahlentherapie, einem Chemotherapeutikum, einer Therapie mit CAR-T oder einer Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat gegen Krebs innerhalb von 4 Wochen vor der Gpt-Infusion 11. Vorherige Organtransplantation 12. Vorherige allogene SZT 13. Autologe SZT innerhalb von 100 Tagen vor der Gpt-Infusion 14. Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte, mit folgenden möglichen Ausnahmen: - Patienten mit einer weit zurückliegenden oder gut kontrollierten Autoimmunerkrankung nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor - Patienten mit einer autoimmunbedingten Hypothyreose in der Vorgeschichte, die eine stabile Dosis Schilddrüsenersatzhormone erhalten - Patienten mit einer krankheitsbedingten immunthrombozytopenischen Purpura oder autoimmunhämolytischen Anämie in der Vorgeschichte - Patienten mit Diabetes mellitus Typ I in der Vorgeschichte, die gut eingestellt sind (definiert als ein Screening-Hämoglobin A1c < 8 % und keiner Ketoazidose im Urin) - Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen sind für die Studie zugelassen, sofern alle der folgenden Bedingungen erfüllt sind: - Ausschlag bedeckt < 10 % der Köperoberfläche - Krankheit ist zu Baseline gut kontrolliert und niedrigdosierte topische Kortikosteroide sind ausreichend - Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung, welche Psoralen plus Ultraviolett-A-Bestrahlung, Methotrexat, Retinoide, biologische Wirkstoffe, orale Clacineurin Inhibitoren oder hochdosierten orale

		Kortikosteroide innerhalb der letzten 12 Monate erforderlich machten 15. Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf monoklonale Antikörper 16. Bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie in der Vorgeschichte 17. Aktuelles oder früheres Lymphom im Zentralnervensystem (ZNS) 18. Vorgeschichte einer Erkrankung des ZNS, wie Schlaganfall, Epilepsie, ZNS-Vaskulitis oder einer neurodegenerativen Erkrankung. 19. Nachweis einer schwerwiegenden und unkontrollierten Grunderkrankung, die zur Nichteinhaltung des Protokolls führen kann oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflusst, einschließlich Diabetes mellitus, relevanten Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte 20. Große chirurgische Eingriffe oder traumatische Verletzungen < 28 Tage vor Gpt-Infusion oder erwartete größere Operation während der Studienbehandlung 21. Patienten mit einem anderen invasiven Malignom in den letzten 2 Jahren (mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen und Tumoren, bei denen nach Einschätzung des Prüfärztes ein Wiederauftreten als wenig wahrscheinlich eingestuft wird) 22. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzerkrankungen nach Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV oder Objective Klasse C/D, Myokardinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris 23. Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor der Gpt-Infusion oder die Erwartung, dass ein solcher abgeschwächter Lebendimpfstoff während der Studie erforderlich ist. 24. Behandlungen mit systemischen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 2 Wochen vor Gpt-Infusion. Eine Kortikosteroidbehandlung mit $\leq$ 25 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ist erlaubt. Inhalative und topische Steroide sind zugelassen. 25. Vorgeschichte von illegalem Drogen- oder Alkoholmissbrauch, gemäß Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening 26. Jede andere Erkrankung, Stoffwechselstörung und physischer Untersuchungsbefund oder klinischer Laborbefund, der einen begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand liefert, der mit der Verwendung des Prüfpräparats in Widerspruch steht 27. Überempfindlichkeit gegenüber Dexamethason oder anderern systemischen Corticosteroiden in der Vorgeschichte (gilt für DLBCL Patienten in der Dexamethasonkohorte, Teil III) **Rekrutierungsmethode:**

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Patienten wurden von den Prüfärzten und überweisenden Ärzten mithilfe von Anzeigen in Zeitung und im Radio sowie über Email-Verteiler, die durch die unabhängige Ethikkommission genehmigt wurden, identifiziert bevor sie ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. **Datenerhebung und Orte der Studiendurchführung:** Die Daten wurden in einem online elektronischen Datenerfassungssystem (EDC) gesammelt und in elektronische Dokumentationsbögen (eCRF) eingegeben. Die Studie wurde in 34 Zentren in 13 Ländern durchgeführt, Spanien (6), Frankreich (5), USA (6), Australien (2), Belgien (2), Italien (3), Polen (3), Dänemark (1), Taiwan (2), Kanada (1), Tschechische Republik (1), Finnland (1), Neuseeland (1)
4	Intervention	
4a	Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)	Im Folgenden werden detaillierte Angaben zur Intervention auf Kohorten, welche Glofitamab als Monotherapie erhielten, begrenzt. Für genauere Angaben zu Kohorten, welche Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab erhielten und im Kontext dieses Dossiers nicht weiter relevant sind, sei an dieser Stelle auf das Protokoll verwiesen. **<u>Dosis-Eskalations-Phase – Teil I und II</u>** <u>Teil I (A_1, Einzelpatienten-Kohorten; Glofitamab Monotherapie)</u> **Prämedikation** Alle Patienten erhielten Paracetamol (500–1 000 mg, oral) und ein Antihistaminikum, z. B. Diphenhydramin (50–100 mg) 30 min vor jeder Infusion mit Obinutuzumab oder Glofitamab. Zusätzlich wurde den Patienten 60 min vor der Gabe von Obinutuzumab sowie vor jeder Gabe von Glofitamab während der Aufdosierungs-Phase und vor den ersten beiden Gaben von Glofitamab in der Zieldosierung, eine Infusion mit Corticosteroiden (80 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis Prednison [100 mg] oder Prednisolon [100 mg] oder 20 mg Dexamethason) verabreicht. Bei guter Verträglichkeit war die Prämedikation mit Corticosteroiden in den Folgezyklen optional. Bei Patienten mit Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS, Cytokine release syndrome) sollte die Prämedikation mit Corticosteroiden solange fortgeführt werden, bis keine CRS-Ereignisse mehr auftraten. **Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt)** Obinutuzumab wurde als i.v. Infusion mit einer einmaligen Dosis von 1 000 mg 7 Tage vor der ersten Glofitamab Dosis

		verabreicht. **Glofitamab – Dosis-Eskalation** Glofitamab wurde im ersten Behandlungszyklus als i.v. Infusion mit einer Anfangsdosis von 0,005 mg verabreicht. Danach erfolgte eine stufenweise Erhöhung der Dosis in den 14-tätigen Folgezyklen (Q2W) um das 3-fache bis eine Dosis von 0,405 mg erreicht wurde. Daraufhin erfolgte eine Erhöhung um das 2-fache. Die Infusionen wurden über einen Zeitraum von 4 Stunden (h) ± 15 min verabreicht. Gegebenenfalls konnte die Infusionsdauer auf bis zu 8 h verlängert werden, sofern Patienten infusionsbedingte Reaktionen (IRR; Infusion-related reaction) oder ein Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS) entwickelten oder ein erhöhtes Risiko gegenüber IRR oder CRS hatten. *Dosierungsschema – Teil I* 0,005 mg in Zyklus 1 (C1), 0,015 mg in C2, 0,045 mg C3, 0,135 mg C4, 0,405 mg C5, 0,810 mg C6 Teil II der Studie konnte initiiert werden, sobald in Teil I entweder eine Dosis von 0,810 mg erreicht wurde oder ein UE Grad ≥ 2 (oder dosislimitierende Toxizität (DLT)) auftrat, je nachdem was zuerst auftrat. Die Patienten in Teil I hatten die Möglichkeit: • Entweder die Behandlung mit Glofitamab in der gewählten Anfangsdosierung für Teil II fortzuführen oder • in ihrer jeweiligen höchsten erreichten Dosis für 12 Zyklen oder bis zur Progression der Erkrankung (was zuerst auftritt) fortzuführen. Teil II (Multiple Kohorten; A_2, B_2, D_2, F_2: Glofitamab Monotherapie; C_2, E_2, G_2: Kombinationstherapie) **Prädmedikation** Die Prämedikation erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. **Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt)** In allen Kohorten wurde Obinutuzumab als i.v. Infusion mit einer einmaligen Dosis von 1 000 mg 7 Tage vor der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. Zudem wurden ab Protokoll Version 9 Patienten der Kohorte D_2 [Sub.4] eine zweite Dosis Obinutuzumab (1 000 mg) einen Tag vor der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. 1. Kohorten A_2, B_2, D_2, F_2 – Glofitamab Monotherapie Die Patienten in A_2 erhielten Glofitamab als i.v. Infusion in 14-tägigen Behandlungszyklen (Q2W) in der in Teil I ermittelten Dosis. Die Patienten in B_2 erhielten Glofitamab als i.v. Infusion in

		21-tägigen Behandlungszyklen (Q3W) jeweils in einer festgelegten Dosierung bis zu einer Dosis von 25 mg. Auch wenn Patienten der Kohorten A_2 und B_2 zunächst eine festgelegte Dosierung Glofitamab verabreicht wurde, konnten diese später die empfohlene Phase II-Dosis (RP2D, Recommended phase-2-dose) erhalten, sobald diese ermittelt wurde. Die Patienten in den Kohorten D_2 und F_2 erhielten Glofitamab als i.v. Infusion nach folgenden Dosierungschemata: *Dosierungsschema D_2* Step-up Dosierung: • Subkohorte 1: 2,5 mg an Zyklus 1, Tag 8 (C1D8), 10 mg C1D15 und 16 mg C2D1, gefolgt von 16 mg Q3W • Subkohorte 2 & 4: 2,5 mg C1D8, 10 mg C1D15 und 30 mg C2D1, gefolgt von 30 mg Q3W *Dosierungsschema F_2* Erweiterte Step-up Dosierung: 0,5 mg C1D8, 2,5 mg C1D15, 10 mg C2D1 und 30 mg C3D1, gefolgt von 30 mg Q3W Die erste Infusion Glofitamab wurde jeweils über einen Zeitraum von 4 Stunden (h) ± 15 min verabreicht. Bei guter Verträglichkeit wurde die Infusionsdauer in den Folgezyklen auf 2 h ± 15 min reduziert. <u>2. Kohorten C_2, E_2, G_2 – Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab</u> Die Prämedikation und Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. Patienten der Kohorten C_2, E_2, und G_2 erhielten Glofitamab in Kombination mit Obinutzumab, welches jeweils ab C2D1 verabreicht wurde, in 21-tätigen Behandlungszyklen nach verschiedenen Dosierungsschemata. Detailliertere Angaben können dem Protokoll entnommen werden. **<u>Dosis-Expansions-Phase – Teil III</u>** **Prämediaktion** Die Prämedikation erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. In der Kohorte D_5 war die Verwendung von Dexamethason als Prämedikation ab Protokoll Version 10 obligat. **Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt)** In allen Kohorten wurde Obinutuzumab als i.v. Infusion mit einer einmaligen Dosis von 1 000 mg 7 Tage vor der ersten Glofitamab Dosis verabreicht. <u>1. Kohorten B_3, B_4, D_3, D_4 und D_5 – Glofitamab Monotherapie</u> Die Patienten in den Kohorten B_3, B_4, D_3, D_4 und D_5 erhielten

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Glofitamab als i.v. Infusion nach folgenden Dosierungschemata: *Dosierungsschema B_2 und B_4* 10 mg C1D8, 16 mg C2D1, gefolgt von 16 mg Q3W *Dosierungsschema D_3, D_4 und D_5* 2,5 mg C1D8, 10 mg C1D15, 30 mg C2D1, gefolgt von 30 mg Q3W Die erste Infusion Glofitamab wurde jeweils über einen Zeitraum von 4 Stunden (h) ± 15 min verabreicht. Bei guter Verträglichkeit wurde die Infusionsdauer in den Folgezyklen auf 2 h ± 15 min reduziert. 2. Kohorten C_3, C_4, E_3 und E_4 – Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab Die Prämedikation und Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgte analog wie unter Teil I beschrieben. Patienten der Kohorten C_3, C_4, E_3 und E_4 erhielten Glofitamab in Kombination mit Obinutzumab, welches jeweils ab C2D1 verabreicht wurde, in 21-tätigen Behandlungszyklen nach verschiedenen Dosierungsschemata. Detailliertere Angaben können dem Protokoll entnommen werden. **Verabreichungsumfeld** Sämtliche Gaben von Glofitamab und Obinutuzumab wurden in einer stationären Einrichtung, die für die Verabreichung systemischer Tumortherapeutika ausgestattet ist und über Ausstattung einer Notfall-Widerbelebung verfügt, unter Aufsicht der Prüfärzte verabreicht. **Compliance** Die Eigenverantwortung und Compliance der Patienten wurde anhand von Aufzeichnungen zur Arzneimittelabgabe beurteilt. Die Prüfärzte waren dafür verantwortlich, dass die Dosisverabreichung gemäß Protokollvorgaben erfolgten.
5	Zielsetzungen	
5a	• Spezifische Studienziele und Hypothesen	**Primäres Studienziel** • Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von Glofitamab verabreicht als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt) bei Patient mit R/R CD20+ B-Zell NHL • Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) oder optimale biologische Dosis (OBD) und DLT von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Gpt bei Patienten mit R/R NHL • Bestimmung der empfohlenen Dosierung und eines Verabreichungsschemas von Glofitamab als

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Gpt • Evaluierung der Wirksamkeit von Glofitamab als Monotherapie nach Gpt bei Patienten mit DLBCL (R/R DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL, trFL und R/R FL) bemessen anhand der durch ein IRC beurteilten Rate der kompletten Remission(CR-Rate, Complete Response Rate) gemäß Lugano-Kriterien (Lugano Klassifikation, Cheson et al. 2014(7)) • Evaluierung der Wirksamkeit von Glofitamab als Monotherapie nach Gpt und/oder doppelter Vorbehandlung mit Obinutuzumab (dGpt) bei Patienten mit R/R MCL bemessen anhand der durch das IRC beurteilten CR-Rate gemäß Lugano-Kriterien von 2014 (7) **Sekundäre Studienziele** • Nachweis der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Gpt • Vorläufige Bewertung der antitumoralen Aktivität von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab nach Gpt bei Patienten mit R/R NHL • Bewertung des Auftretens von Anti-Drug-Antikörpern (ADA, Anti Drug Antibody) gegen Glofitamab • Bewertung pharmakodynamischer Biomarker, einschließlich (aber nicht nur) des Anteils von B- und T-Zellen im Tumorgewebe und dem Aktivierungsstatus der T-Zellen in einer Untergruppe der Patienten • Für Teil III: Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome, Funktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health-related quality of life) anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma Lymphoma subscale (FACT-LymS) **Explorative Studienziele** • Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab (nach Gpt) und pharmakodynamischer Biomarkern, inkl. löslichen Mediatoren, Anzahl peripherer B- und T-Zellen und T-Zell-Aktivierungsstatus • Vorläufige Beurteilung der Tumorlast und/oder biologischer Marker, die Prädiktoren für die Sicherheit und die antitumorale Aktivität von Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab sein könnten wie beispielsweise Minimale Resterkrankung (MRD, Minimal residual disease status), immunmodulierende phänotypische Marker und lösliche Mediatoren

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Beurteilung der antitumoralen Aktivität bei wiederholter Behandlung mit Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten, die ein objektives Ansprechen (komplette Remission (CR, Complete response), partielle Remission (PR, Partial response) oder stabile Erkrankung (SDI, Stable disease)) erreichten und die anschließend eine Progression der Erkrankung oder ein Rezidiv erlitten • Vorläufige Beurteilung der Wirksamkeit von Tocilizumab bzgl. der Linderung der Symptome eines schweren CRS nach Behandlung mit Glofitamab als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab • Für Teil III: Beurteilung behandlungsbezogener Symptome mittels Patient-Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) • Für Teil III, DLBCL Dexamethason Kohorte: Beurteilung der Häufigkeit und Schwere von CRS nach Prämedikation mit Dexamethason zusätzlich zur Obinutuzumab Vorbehandlung
6	Zielkriterien	
6a	• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	**Primäre Wirksamkeitsmessgrößen** • CR-Rate bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (7). **Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen** • CR-Rate bewertet durch IRC und den Prüfärzt (INV) gemäß Lugano-Kriterien (7) • Gesamtansprechrate (ORR, Overall response rate), definiert als PR oder CR, bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7) • Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response) bewertet durch IRC und INV und gemäß Lugano-Kriterien (7) • Dauer der CR (DOCR, Duration of complete response) bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7) • Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free survival) bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7) • Gesamtüberleben (OS, Overall survival) • Zeit bis zur kompletten Remission (TFCR, Time to first complete response) bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TFOR, Time to first overall response) bewertet durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7).

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Für Teil III • Veränderung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion und HRQoL erhoben mit EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline • Veränderungen der krankheitsbezogenen Symptome erhoben mit FACT-LymS im Vergleich zu Baseline Explorative Wirksamkeitsgrößen • Bestimmung des Tumor Subtyps (z. B. : Aktivierte B-Zelle [ABC, Activated B-cell]/ Germinal center B-cell [GCB]) zu Baseline aus archiviertem Material • Bestimmung der MRD • Für Teil III: Veränderung der behandlungsbezogenen Symptome PRO-CTCAE im Vergleich zu Baseline **Sonstige Messgrößen** Pharmkakokinetische Endpunkte Sicherheit und Verträglichkeit Teil I und II: • Inzidenz und Art der DLT Teil I–III: • Inzidenz, Art und Schweregrad aller UE • Inzidenz der Bildung von ADA und Ereignisse im Zusammenhang mit Ablagerung und Aktivierung von Immunkomplexen • Inzidenz von CRS und IRR • Veränderungen der Vitalzeichen und klinischer Laborwerte: hämatologische und biochemische Testergebnisse, Urinanalyse, Koagulationsparameter, körperliche Untersuchung einschließlich ECOG-Status • 12-Kanal Elektrokardiogramm **EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS** Die Erhebung der HRQoL erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30 v.3.0 Fragebogen und der 15-Item FACT-LymS Subskala. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und aussagekräftiger Fragebogen, der von den Patienten selbst ausgefüllt wird (37).

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Er besteht aus 30 Fragen und umfasst fünf Domänen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), den allgemeinen Gesundheitszustand/ die Lebensqualität (GHS/QoL, Global health status/quality of life) und sechs Einzelitems (Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten). Jeder Score wird auf eine Skala zwischen 0 und 100 transformiert. Höhere Werte für die fünf Domänen und (GHS/QoL) stehen für eine bessere HRQoL. Höhere Werte für die Symptomskalen und die Einzelitems spiegeln eine geringe Lebensqualität wider. Die FACT-Lymphom Skala (FACT-LymS) ist ein valider und verlässlicher Fragebogen, der aus 15 Items besteht und zur Beurteilung der HRQoL von NHL Patienten entwickelt wurde (22). Die FACT-LymS beurteilt Veränderungen im Vergleich zu Baseline bzgl. B-Symptomen und den Einfluss auf die HRQoL aufgrund von Symptomverschlechterung oder –verbesserung und Behandlungstoxizität. Höhere Werte des FACT-LymS stehen für eine höhere HRQoL. Die PRO Analysen wurden für die Teil III Expansionskohorten (B_3: 10/16 mg, B_4: 10/16 mg, D_3: 2,5/10/30 mg und D_5: 2,5/10/30 mg) durchgeführt. Ausgewertet wurden Patienten für die eine Baselineerhebung und mindestens eine Erhebung auf der PRO Skala nach Baseline vorlag.
7	Fallzahl	
7a	• Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für Teil I und II war geplant ein Minimum von 15 und ein Maximum von etwa 330 auswertbaren Patienten zu rekrutieren. Der genaue Stichprobenumfang kann nicht im Vorhinein festgelegt werden und ist abhängig von der Anzahl der Kohorten, die zum Erreichen der MTD und OBD benötigt werden. Eine Schätzung des Stichprobenumfangs erfolgte auf Basis folgender Kriterien (alle müssen erreicht sein): • Mindestens 15 Patienten wurden insgesamt rekrutiert • Mindestens 6 Patienten mit annähernd, der in Teil II ermittelten MTD-Dosis, wurden rekrutiert (annähernd ist definiert als Abweichung vom MTD von 20 %) • Die Wahrscheinlichkeit, dass die MTD Dosis innerhalb des Toxizitätsintervalls liegt, ist bei > 40 % Die Bewertung des Stichprobenumfangs erfolgte auf Grundlage der Kriterien mit Hilfe einer Computersimulation

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		für verschiedene Toxizitätsszenarien mit vordefinierten Merkmalen. Für Teil III war geplant etwa 560 Patienten zu rekrutieren. Die Stichprobengröße der Monotherapie-Expansionskohorte – Teil III beinhaltete: • Zwei Kohorten mit bis zu 100 Patienten mit R/R DLBCL, darin beinhaltet waren in etwa 20 Patienten mit R/R PMBCL oder R/R trFL um festgelegte und Step-up Dosierungen zu untersuchen • Eine Kohorte mit etwa 80 Patienten mit R/R FL und festgelegten Dosierungen und eine Kohorte mit etwa 100 Patienten mit R/R FL und Step-up Dosierungen • Eine Kohorte mit etwa 40 Patienten mit R/R DLBCL um Step-up Dosierungen nach Prämedikation mit Dexamethason zu untersuchen Für die Kombinationstherapie-Expansions-Kohorte waren folgende Stichprobengrößen geplant: • Eine Kohorte mit etwa 40 Patienten mit R/R DLBCL, davon ca. 10 Patienten mit R/R PMBCL oder R/R trFL. Das Dosierungsschema wurde in Teil II festgelegt • Eine Kohorte mit etwa 100 R/R FL Patienten. Das Dosierungsschema wurde in Teil II festgelegt Die Überlegungen zur Bestimmung der Stichprobengröße basieren auf folgender Hypothese (Signifikanzniveau: 5 %): H0: CR-Rate = 20 % versus H1: CR-Rate ≠ 20 % Bei einer Stichprobengröße von 100 Patienten liegt die Power einen Anstieg der CR-Rate von 20 % auf 35 % aufzudecken bei 92 %. Bei einer Analyse mit 80 Patienten liegt die Power eine Steigerung der CR-Rate von 20 % auf 35 % aufzudecken bei 85 %.
7b	• Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Unverbindliche Interimsanalysen zur Sicherheit und Futility können in jeder Expansionskohorte in Teil III durchgeführt werden. Zur Durchführung der ersten Interimsanalyse wurde eine Anzahl von ca. 15 Patienten pro Behandlungskohorte, bei denen eine Evaluierung des Ansprechens vorliegt, festgesetzt. Eine weitere Analyse soll erfolgen, wenn bei etwa 40 Patienten pro Behandlungskohorte, eine Evaluierung des Ansprechens vorliegt. Vor jeder möglichen Interimsanalyse beurteilt ein internes Monitoringkomitee die Daten zum Ansprechen und entscheidet, ob die Rekrutierung in den Subgruppen aufgrund von Futility frühzeitig beendet werden sollte. Während der Expansions-Phase (Teil III) werden prädiktive und/oder A-posteriori-Wahrscheinlichkeits Methoden angewandt, um die Wirksamkeitsendpunkte gemäß Lugano Klassifikation (7) mit Daten aus historischen Kontrollen mittels des Designs nach Lee und Liu (2008) (38) zu vergleichen. Die Entscheidungsregeln für die Interimsanalyse für jede Kohorte basieren auf der prädiktiven Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses. Die zum Zeitpunkt der Analyse aktuellsten, verfügbaren Daten bezüglich der Wirksamkeit von

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Therapien, bei vergleichbaren Patienten werden als historische Kontrolle für den Vergleich verwendet. Mögliche Datenquellen hierfür können Publikationen, Real World Data oder andere zuverlässige Daten zur Wirksamkeit aus anderen Studien mit ähnlicher Patientenpopulation sein. Zusätzliche Analysen können durchgeführt werden, um eine frühzeitige Beendigung der Rekrutierung aufgrund von beobachteter Toxizität steuern zu können. Es wurde keine Zwischenanalyse für die R/R DLBCL D3 Monotherapie mit Step-Up Dosierung Kohorte durchgeführt, da in der informellen Bewertung der Daten von der Kohorte D2 Subkohorte 2 keine Hinweise auf Futility beobachtet wurden.
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine Open-Label-Studie. Die Patienten wurden gemäß der Reihenfolge ihrer Rekrutierung den Dosis-Kohorten zugeordnet: • In den Teilen I und II ist der Sponsor für die Zuweisung der Patientennummern verantwortlich. Der Sponsor behielt sich das Recht vor, vor Beginn von Teil III der Studie auf ein interaktives (Voice/Web) Response System (IxRS, interactive voice or web-based response system) zu wechseln • In Teil I und II sind die Prüfstellen verpflichtet, den Sponsor über geplante Screening-Bewertungen zu informieren, um die Rekrutierung zu steuern. In Teil III der Studie erfolgt die Rekrutierung kompetitiv und IxRS gesteuert Patienten, die bereits eine Studienmedikation erhalten haben, durften unter keinen Umständen erneut in die Studie aufgenommen werden und eine neue Teilnehmernummer zugewiesen bekommen.
9	Verblindung	
9a	• Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Verblindung** Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies	Die kleinste Analyseeinheit sind Patienten.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden	
11a	• Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten	Für alle kontinuierlichen Variablen wurden deskriptive Statistiken berechnet (z. B.: Anzahl der nicht-fehlenden Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum). Für alle kategoriellen Variablen wurden die Häufigkeit und der prozentuale Anteil bestimmt. Alle Analysen erfolgten getrennt nach Studienteil, Kohorte und geplantem Dosislevel. **Wirksamkeitsanalyse** Die Wirksamkeitsanalysen wurden, falls nicht anders angegeben, für die Population mit bewertbarer Wirksamkeit (Efficacy-Evaluable Population) durchgeführt. Die Analysen erfolgen getrennt nach Dosis und Studienteil. <u>Primäre Endpunkte</u> Der primäre Endpunkt CR-Rate (bewertet durch IRC, anhand PET-CT Scans) wird in der ITT-Population analysiert. Patienten mit fehlender oder keiner PET-CT Response-Beurteilung werden als Non-Responder gewertet. Der Vergleich von CR zwischen der ITT-Population und historischen Kontrollen wurden mittels eines exakten zweiseitigen Binomialtests mit $\alpha = 0{,}05$ durchgeführt. Es wurde eine CR-Rate von 20 % bei den historischen Kontrollen der R/R DLBCL Kohorte angenommen. Daraus ergab sich folgende Hypothese: H0: CR-Rate = 20 % versus H1: CR-Rate ≠ 20 %. Die primäre Analyse wurde mit 80-100 Patienten durchgeführt. Bei einer Stichprobengröße von 100 Patienten kann ein Anstieg der CR-Rate von 20 % auf 35 % mit einer Power von 92 % aufgedeckt werden. Zusätzliche Analysen mit etwa 80 Patienten mit DLBCL NOS oder hochgradigem B-Zell Lymphom, ausgeschlossen PMBCL und FL aus DLBCL können einen Anstieg der CR-Rate von 20 % auf 35 % mit einer Power von 85 % aufdecken. Es werden keine Adjustierungen für multiples Testen bei weitere Hypothesentests in dieser Subgruppe vorgenommen. Für Patienten mit R/R FL wird basierend auf den historischen Kontrollen eine CR-Rate von 14 % angenommen. Daraus ergibt sich folgende Hypothese: H0: CR-Rate = 14 % versus H1: CR-Rate ≠ 14 %. Bei einer Stichprobengröße von 80 Patienten kann ein Anstieg der CR-Rate von 14 % auf 28 %

		mit einer Power von 83 % aufgedeckt werden und bei 100 Patienten mit einer Power von 92 %. Zusätzlich wurden die exakten 95 %-KIs für die CR-Rate basierend auf der Clopper-Pearson Methode ermittelt. <u>Sekundäre Endpunkte</u> <u>Sekundäre Response Endpunkte</u> • CR-Rate, definiert als Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen ein CR, gemessen über ein PET-CT ist, gemäß Lugano-Kriterien (7), bestimmt durch INV: exaktes 95 %-KI mittels Wilson Methode • ORR, definiert als Anteil der Patienten deren bestes Gesamtansprechen ein CR oder PR, gemäß Lugano-Kriterien (7) war, bestimmt durch IRC und INV: exaktes 95 %-KI mittels Clopper Pearson Methode <u>Sekundäre Time-To-Event Enpunkte</u> Die sekundäre Time-To-Event Endpunkte, d. h. Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses, wurden nur für die R/R DLBCL Patienten berichtet, die mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien, mit der vorgesehenen Zulassungsdosis (2,5/10/30 mg) behandelt wurden (Kohorte D_2 Subkohorte 2, D_3 und D_5) DOCR wurde als Zeit vom ersten Auftreten einer CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem was früher eintrat) definiert. DOCR wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7) bestimmt. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden an den Zeitpunkten 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten dargestellt. Das 95 %-KI für den Median wurde mittels der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Die Analysen beinhalten alle Patienten mit einer CR gemäß der jeweiligen Einschätzung (IRC oder INV). • DOR wurde als Zeit vom ersten Auftreten eines PR oder CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem was früher eintrat) definiert. DOR wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7)bestimmt. Eine Kaplan-Meier-Kurve zusammen mit den entsprechenden Schätzern in 3 Monats Intervallen werden dargestellt. Das 95 %-KI für den Median wurde mittels der Brookmeyer-Crowley Methode berechnet. Die Analysen beinhalten alle Patienten mit einer PR oder CR gemäß der jeweiligen Einschätzung (IRC oder INV). • PFS wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache (je nachdem was früher auftrat) definiert. PFS wurde durch IRC und INV gemäß Lugano-Kriterien (7) bestimmt. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden dargestellt. Die Brookmeyer-Crowley Methode wurde zur Berechnung des 95 %-KI des Medians für PFS verwendet. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		wurde das PFS nach 6 Monaten und 1 Jahr zusammen mit dem Standardfehler und dem zugehörigen 95 %-KI, basierend auf der Greenwood Formel, bestimmt. Patienten, ohne Progression oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung durch CT oder PET-CT zensiert. Patienten, bei denen keine Tumorbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde, werden zum Zeitpunkt der Registrierung zensiert, wenn das Datum des Behandlungsbeginns nicht vorlag. Die Analysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt. • OS wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, definiert. Eine Kaplan-Meier-Kurve und Schätzer wurden dargestellt. Die Brookmeyer-Crowley Methode wurde zur Berechnung des 95 %-KI des Medians für OS verwendet. Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden OS nach 6 Monaten und 1 Jahr zusammen mit dem Standardfehler und dem zugehörigen 95 %-KI basierend auf der Greenwood Formel bestimmt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. OS wurde in der ITT-Population erhoben. • TFCR wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zur ersten dokumentierten CR definiert. Die Erhebung der TFCR basierte auf der Bewertung der PET-CT Scans durch das IRC oder den INV gemäß Lugano-Kriterien (7). Die kumulative Inzidenz der konkurrierenden Risiken wurde verwendet um die TFCR zu schätzen. • TFOR wurde als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis zum ersten Ansprechen definiert. Die TFOR wurde basierend auf der Bewertung des PET-CT Scans durch das IRC und den INV gemäß Lugano-Kriterien (7) erhoben. Kumulative Inzidenzen von konkurrierenden Risiken wurden verwendet um TFOR zu schätzen.
11b	• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	**Sensitivitätsanalyse** In der primären Analyse wurden Sensitivitätsanalysen ausschließlich für die Kohorte D3 durchgeführt. In den folgenden Analysen wurde für die Gruppe der Patienten mit R/R DLBCL und ≥ 2 vorherigen Therapielinien der Kohorten D2 Subkohorte 2, D3 und D5 (2.5/10/30 mg) durchgeführt, wenn: • mehr als 5 % der Patienten die Studie aufgrund einer neue Anti-Lymphomtherapie (NALT) abbrechen, wird eine Analyse des ereignisfreien Überlebens durchgeführt, bei der Progression, NALT und Tod als Ereignisse gewertet werden • mehr als 5 % der Patienten einen Verdacht auf oder eine bestätigte COVID-19-Diagnose aufweisen. In der Sensitivitätsanalyse soll der primären Endpunkt, ohne

		Patienten mit Verdacht auf oder bestätigte COVID-19-Diagnose analysiert werden • mehr als 5 % eine Progression oder Tod nach 2 oder mehr fehlenden Beurteilungen des Ansprechens erleiden. In der Sensitivitätsanalyse werden diese Patienten für PFS am Tag der letzten Tumorbeurteilung zensiert werden Sensitivitätsanalysen wurden für das ereignisfreie Überleben durchgeführt, da mehr als 5% der Patienten die Studie aufgrund einer NALT abbrachen. **Subgruppenanalysen** In der primären Analyse wurden Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt (CR-Rate beurteilt durch IRC) in der Kohorte D3 durchgeführt. In den folgenden Analysen auch für die Gruppe der R/R DLBCL Patienten mit ≥ 2 vorherigen Therapielinien der Kohorten D2 Subkohorte 2, D3 und D5 (2.5/10/30 mg) durchgeführt. Es wurden Forest Plots erstellt, die den Anteil der CRs zusammen mit 95 %-KI für jede Subgruppe darstellen. Es handelte sich um explorative Analysen, ohne Adjustierung für multiples Testen. Folgende Subgruppen wurden untersucht: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (Hispanisch oder Lateinamerikanisch, Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch, keine Angabe und Unbekannt) • Ethnie (Kaukasisch, Dunkelhäutig/Afroamerikanisch, Asiatisch, Indigener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, Unbekannt) • BMI (in Quartilen) • ECOG-Performance Status (0, 1) • Vorherige Therapielinien (≤ 2, ≥ 3) • Ursprungszelle (GCB, ABC, non-GCB) • NHL Typ (PMBCL, trFL, DLBCL NOS, HGBCL) • Double-Hit-Lymphom (Translokation von MYC mit BCL2 oder BCL6); ja, nein) • vorherige autologe Stammzelltransplantation (ja, nein) • Double Expressor (ja, nein) • IPI Score (0, 1, 2, 3, 4, 5) • Refraktärität gegenüber letzter Therapielinie (refraktär, Rückfall, unbekannt, nicht vorhanden) • Rückfall oder refraktär nach einer vorherigen Anti-CD20 Therapie (refraktär, Rückfall, unbekannt, nicht vorhanden) • Zeit seit letzter Anti-CD20 Therapie (≤ 3 Monate, > 3 Monate) • vorherige CAR-T Therapie (ja, nein)

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Bulky disease > 6cm (ja, nein) • LDH (≤ 250, > 250 µ/L) • Extranodale Beteiligung (ja, nein) **Fehlende Daten** Patienten, die keine Dokumentation der Krankheitsprogression hatten oder die verstarben, wurden für PFS mit dem Datum der letzten Response-Beurteilung (körperliche Untersuchung, CT oder PET-CT) zensiert. Falls nach Baseline keine Beurteilungen durchgeführt wurden, wurden diese Patienten für die Erhebung des PFS zum Zeitpunkt der Registrierung, wenn kein Datum des Behandlungsbeginns vorlag, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren, wurden für OS zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Für Patienten, für die keine Beurteilung des Ansprechens (unabhängig vom Grund) vorlag, wurde in der Auswertung der Response-Endpunkte angenommen, dass sie Non-Responder waren. **Statistische Software** Die Implementierung des MTD-Modells erfolgt mit den Softwares R und JAGS.
Resultate		
12	Patientenfluss	
12a	• Patientenfluss durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (Diagramm siehe unten)	Das Flow-Chart ist unterhalb der Tabelle zu finden.
12b	• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten	686 Patienten in den Glofitamab Monotherapiekohorten wurden im Rahmen der Studie gescreent. 162 Patienten wurden nach dem Screening nicht in die Studie eingeschlossen. Es fand keine Randomisierung statt, da es sich um eine offene Studie handelt. Somit wurden 524 Patienten bis zum klinischen Stichtag (CCOD, Clinical cut-off date) in die Studie aufgenommen. 485 Patienten wurden mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Gpt oder Glofitamab ≥ 0,60 mg) behandelt. R/R NHL Patienten - Festgelegte Dosierung < 0,60 mg, Kohorten A_1, A_2: N = 34 - Festgelegte und step-up Dosierung ≥ 0,60 mg, Kohorten A_2, B_2, B_3, B_4, D_2 [Sub. 1, 2, 4], D_3 [≥ 2 vorherige Therapielinien], D_4, D_5 [≥ 2 vorherige

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen	Therapielinien], F_2: N = 485, davon Glofitamab erhalten haben: N = 467 R/R DLBCL Patienten - Step-up Dosierung 2,5/10/30 mg, Primäre Sicherheitskohorten D_2 [Sub. 2], D_3, D_5: N = 154, davon Glofitamab erhalten haben: N = 145 - Step-up Dosierung 2,5/10/30 mg, Primäre Wirksamkeitskohorte D_3: N=107 - Step-up Dosierung 2,5/10/30 mg, Kohorten D_2 [Sub. 2], D_3, D_5 mit vorheriger CAR-T-Zelltherapie: N = 47 Fälschlicherweise wurde jeweils ein R/F FL Patient in die R/R DLBCL D3-Kohorte bzw. D5-Kohorte eingeschlossen. Das ursprüngliche Protokoll vom 21. Juli 2016 (Version 1) wurde insgesamt zwölfmal ergänzt. Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: **Amendment 1 - Protokoll Version 2 (05. Oktober 2016)** In Teil I wurde eine Fix-Dosis von 0,810 mg (flat dose) als Grenzwert eingeführt um sicher zu gehen, dass die multiple Patientenkohorte (Teil II) nahe zur angenommenen therapeutischen Dosis von 110 mg eingeschlossen werden. Teil II sollte initiiert werden, wenn entweder eine Fix-Dosis (flate dose) von 0,810 (0,405 mg x 2) mg erreicht wurde oder eine Toxizität durch Glofitamab auftrat (je nachdem was zuerst eintrat). **Amendment 2 - Protokoll Version 3 (24. Mai 2017)** Beurteilungen des Tumors (FDG-PET und diagnostische CT Scans) an Woche 6 (Zyklus 3) wurden aufgenommen. Diese zusätzlichen Beurteilungen wurden durch Daten gestützt, die ein großes Potenzial für ein positives Ansprechen vor Behandlungswoche 12 zeigten. **Amendment 3 - Protokoll Version 4 (29. September 2017)** Entfernung des Einschlusskriteriums 10: "Zum Zeitpunkt des Screenings muss die Anzahl der peripheren B-Zellen unter 500 Zellen/ µL liegen". Entfernung des Zyklus 1/Tag 8 RO7082859 (Glofitamab) Dosis/Infusion. **Amendment 4 - Protocol Version 5 (8. März 2018)** Dosis-Eskalation- und Expansions-Kohorten wurden in die Studie eingeschlossen, um die Sicherheit, PK und vorläufige Anti-Tumoraktivität von Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab nach einer Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gpt) zu beurteilen. Ein Q3W Behandlungsplan sollte für neu eingeschlossene Patienten der Eskalations- und Expansionkohorten, die

		Glofitamab entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab erhielten, untersucht werden. **Amendment 5 - Protokoll Version 6 (8. August 2018)** Das Studiendesign wurde angepasst, um zusätzliche Daten zur Sicherheit, PK und klinischen Aktivität zu erhalten. Basierend auf der klinischen Aktivität, die in dieser Studie beobachtet wurde, wie komplettes Ansprechen (4/45 Patienten bis zum 18. Mai 2018) und teilweises Ansprechen (14/45 Patienten bis zum 18. Mai 2018) bei Patienten mit indolentem sowie aggressivem R/R NHL, wurde die Expansions-Phase angepasst, um die klinische Aktivität von Glofitamab in der R/R follikularen NHL und R/R DLBCL Kohorte zu beurteilen und zu bestätigen. Zusätzlich wurde die Beurteilung von Patient Reported Outcomes (PRO) in der Expansionskohorte eingefügt. **Amendment 6 - Protokoll Version 7 (2. April 2019)** Bei dem Amendment des Protokolls wurden die Richtlinien des Sicherheitsmanagements für Glofitamab aktualisiert und die Studie um eine einarmige Monotherapie-Kohorte zur Evaluierung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Glofitamab bei Verabreichung mit der Phase III Formulierung in einer Subgruppe von Patienten mit R/R NHL erweitert. **Amendment 7 - Protokoll Version 8 (6. August 2019)** Das Protokoll Version 6 wurde am 2. April zu Version 7 geändert. Allerdings wurde Version 7 nur an die Gesundheitsbehörde in den Vereinigten Staaten gegeben. Version 7 wurde darauf hin zu Version 8 für die globale Freigabe. Daher enthält dieses Amendment alle Überarbeitungen der Version 7 und Version 8. Die Risikobeschreibung für das Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (CRS) wurde aktualisiert, um Faktoren aufzunehmen, die das Risiko eines schweren CRS erhöhen könnten. Die Richtlinien des CRS Managements bzgl. der Infusion von Glotifamab und dem Einsatz von Tocilizumab und Dexamthason wurden aktualisiert. Die Untersuchung der Step-up Dosierung im Zyklus 1 wurde als zusätzliche Sicherheitmaßnahme für CSR eingeführt Die Responsekriterien für ein malignes Lymphom wurden gemäß der üblichen Lugano Klassifikation (anstelle der modifizierten Lugano Klassifikation) überarbeitet. **Amendment 8 - Protokoll Version 9 (22. Mai 2020)** Protokoll Version 8 wurde um folgende Aktualisierungen zu ergänzt: eine initiale Behandlungsperiode von 12 Zyklen mit Glofitamab und eine zusätzliche Response-Beurteilung in Zyklus 9, neue Behandlungskohorten mit erweiterter Step-up Dosierung und doppelter Vorbehandlung mit Obinutuzumab (dGpt) vor der ersten Glofitamab Dosis, Verringerung der vorgeschriebenen Hospitalisierung auf 24 h in Zyklus 1 und die Vorbehandlung mit Corticosteroiden in späteren Zyklen.

		Amendment 8 - Protokoll Version 9, Frankreich (19. Mai 2020) Das Protokoll wurde ergänzt, um sowohl die geplanten Dosierungen für die Step-up Dosierung in Zyklus 1 als auch die Dosierungsbereiche für die geplante erweiterte Step-up Dosierung darzustellen. **Amendment 9 - Protokoll Version 10 (24. Dezember 2020)** Das Protokoll wurde ergänzt, um die notwendige Hospitalierung mit Step-up Dosierung zu verringern, Phase I /II zu reklassifizieren, damit die Gesamtstudiengröße und der Zweck von Teil III der Studie wiedergespiegelt wird, um eine neue Expansionskohorte bei Patienten mi R/R DLBCL, die Dexamethason als Vormedikation erhalten, aufzunehmen und um Dexamethason als mögliche Vormedikation für alle Patienten zuzulassen. **Amendment 9 - Protokoll Version 10, USA (10. März 2021)** Das Protokoll NP30179 wurde gemäß dem FDA Review ergänzt, um die notwendige Hospitalisierung, die für Patienten mit Step-up Dosierung notwendig ist, anzupassen. **Amendment 9 - Protokoll Version 10, Frankreich (5. Januar 2021)** Das Protokoll NP30179 (Frankreich) wurde ergänzt, um es mit dem globalen Studienprotokoll NP30179 v10 in Einklang zu bringen. **Amendment 10 - Protokoll Version 11 (27. Mai 2021)** Das Protokoll wurde ergänzt, um es mit der Glofitamab Prüferinformation v6 in Einklang zu bringen. Die Ergänzung umfasst neue Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sowie eine Aktualisierung der identifizierten und potentiellen Risiken im Zusammenhang im Glofitamb. Des Weiteren wurden Empfehlungen bzgl. SARS-CoV-2 Impfstoffen ergänzt und die Handlungsleitinien des Zytokin-Freisetzungs-Syndroms wurden in eine Tabelle zusammengefasst. Achtung, diese Protokollversion wurde nur teilweise global umgesetzt, da gemäß des CCOD, dieser CSR auf Protokoll v10 basiert. **Amendment 10 - Protokoll Version 11 Frankreich (3. Juni 2021)** Das Protokoll NP30179 (Frankreich) wurde ergänzt, um es mit dem globalen Studienprotokoll NP30179 v11 in Einklang zu bringen. **Amendment 11 - Protokoll Version 12 (23. September 2023)**

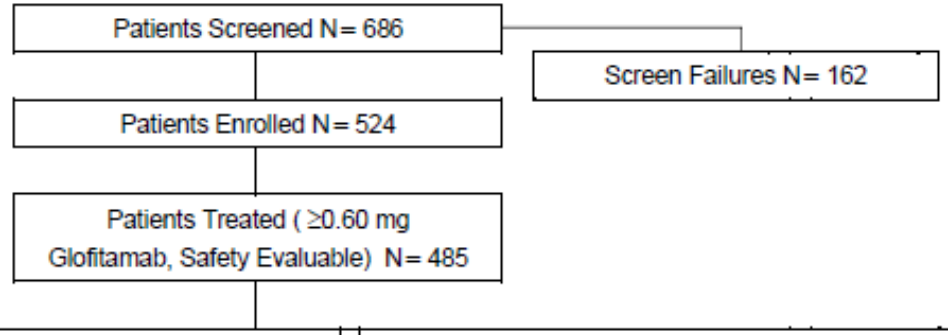
		Die Protokollversion 11 wurde ergänzt, um die globale Version 11 und die französische Version 12 anzugleichen. Formulierungen zur Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) und Formulierungen zum Impfstatus wurden an die französischen Leitlinien angepasst. Zudem wurde hinzugefügt, dass bei jedem Behandlungszyklus innerhalb von 48 Stunden vor Studienbehandlung ein negativer SARS-CoV-2-Test vorgelegt werden muss. Die Änderungen gelten für Studienteilnehmer, die an französischen Studienzentren eingeschrieben sind. Detaillierte Information zur Step-Up-Dosierung wurden hinzugefügt um das globale Protokoll an die französische Version anzupassen. Weitere geringfügige Änderungen wurden durchgeführt, um Unstimmigkeiten zu beseitigen. **Amendment 12 – Protokoll Version 13 (01.März 2024)** Die globale Version 12 wurde in Version 13 geändert, um folgende Änderungen vorzunehmen: - Zeitplan für die Beurteilung der Patienten in der Nachbeobachtungsphase bis zur PD-Studie nach 3 Jahren wurde hinzugefügt - Aktualisierung der Fallzahl in Teil II (n ≈ 330) - CR-Rate, durch das IRC bewertet, gemäß Lugano Kriterien von 2014 wurde als Endpunkt hinzugefügt, zur Bewertung der Wirksamkeit von Glofitamab als Monotherapie nach Gpt und/oder dGpt bei Patienten mit R/R MCL - CR-Rate und ORR, durch das IRC bewertet, gemäß Cheson Kriterien von 2007 wurden als Endpunkte entfernt, da sich die Kriterien für die Bewertung des Tumoransprechens bei NHL Patienten weiterentwickelt haben. Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgt fortan anstatt gemäß der Cheson Kriterien von 2007 anhand der Lugano Kriterien von 2014. - Abschnitt zur Dauer der Teilnahme und zu technischen und organisatorischen Maßnahmen zum Schutz personenbezogener Daten, sowie eine Liste der Prüfarzneimittel und Hilfspräparate wurde gemäß CTR-Anforderungen hinzugefügt - Klarstellung, dass expedited safety reports an die EudraVigilance gemeldet werden - Aufgrund lokaler Anforderungen kann eine Zusammenfassung der Studienergebnisse in Datenbanken von Gesundheitsbehörden zusätzlich zu den klinischen Studienberichten veröffentlicht werden - Aktualisierung der Anhänge 1–3 und 11 um zu berücksichtigen, dass die Anzahl an PET/CT Scans, PRO und Probenentnahmen im Zeitraum des

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		follow-ups bis 3 Jahre nach follow-up, reduziert wurden, um die Belastung für die Patienten zu verringern und zur Anpassung an die derzeitigen klinischen Praxis Standards - Ergebung des PRO-CTCAE wird nach 3 Jahren follow-up bei Patienten, die sich in der follow-up bis Progression Studienphase befinden beendet, da der PRO-CTCAE entwickelt wurde um die Symptome im Rahmen einer Krebsbehandlung zu erfassen. Bei Patienten die keine Studienbehandlung mehr erhalten ist die Bewertung behandlungsbezogener Symptome nicht gerechtfertigt. - Anzahl der Besuche von Patienten in der follow-up bis Progression Studienphase werden nach drei Jahren des follow-up von Q3M auf Q6M reduziert um die Belastung der Patienten zu verringern und im Rahmen der derzeitigen klinischen Praxis Standards zu handeln.
13	Aufnahme / Rekrutierung	
13a	• Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 21. Februar 2017 Clinical cut-off Datum: - 14. September 2021 (primärer Datenschnitt) - 15. Juni 2022 (Interimsanalyse) - 17. Mai 2024
13b	• Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie.

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**

a: nach TREND 2004.
AUC: Gesamtexposition (Area under the curve); ABC: Aktivierte B-Zelle (Activated B-cell); ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti Drug Antibody); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body mass index; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CCOD: Klinischer Stichtag (Clinical cut-off date), CR: komplette Remission (Complete response); CR-Rate: Rate der kompletten Remission (Complete Response Rate); CRS: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom (Cytokine release syndrome); CSR: Studienbericht (Clinical study report); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOCR: Dauer der kompletten Remission (Duration of complete response); dl: Deziliter; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); DLT: dosislimitierende Toxizität (Dose limiting toxicitiy); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EDC: elektronisches Datenerfassungssystem; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FACT LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma Lymphoma subscale; FL: Follikuläres Lymphom; GCB: Germinal center B-cell; GHS/QoL: allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität (Global health status/quality of life); Gpt: Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Obinutuzumab (Gazyva/Gazyvaro) pre-treatment); dGpt: doppelteVorbehandlung mit Obinutuzumab; h: Stunden; Hb: Hämoglobin; HGBCL: Hochgradigem B-Zell Lymphom (high-grade B-cell lymphoma), HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life); IRC: Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent review committee); IRR: infusionsbedingte Reaktion (Infusion-related reaction); INV: Prüfarzt (Investigator); IxRS: Interaktives (Voice/Web) Response System (Interactive voice or web-based response system); ITT: Intention to treat; MCL: Mantelzelllymphom; ml: Milliliter; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal residual disease status); MTD: maximal tolerierbare Dosis; MZL: Marginalzonen-Lymphom; NALT: Neue Anti-Lymphomtherapie; NHL: Non-Hodgkin Lymphom; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (not otherwise specified); NYHA: New York Heart Association; OBD: optimale biologische Dosis; ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction); PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal B cell lymphoma); PR: Partielle Remission (Partial response); PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcome; R/R: rezidiviertem/refraktärem; RP2D: Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose); SDI: Stabiles Krankheitsbild (Stable disease); TFCR: Zeit bis zur kompletten Remission (Time to first complete response); TFOR: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to first objective response); trFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; ULN: Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal); Q2W: Alle 2 Wochen; Q3W: Alle 3 Wochen; ZNS: Zentralnervensystem

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



	Safety Evaluable Patients			Glofitamab-Exposed, Safety Evaluable Patients		
	R/R DLBCL *[b] Step-up doses 2.5/10/30 mg Cohort D_3	R/R DLBCL*[b] Step-up doses 2.5/10/30 mg Cohorts D_2 [Sub. 2], D_3, D_5	R/R NHL [a] * Fixed and step-up doses ≥0.60 mg Cohorts A_2, B_2, B_3, B_4, D_2 [Sub. 1, 2, 4], D_3[b], D_4, D_5[b], F_2	R/R DLBCL*[b] Step-up doses 2.5/10/30 mg Cohorts D_2 [Sub. 2], D_3, D_5, prior CAR-T therapy	R/R DLBCL*[b] Step-up doses 2.5/10/30 mg Cohorts D_2 [Sub. 2], D_3, D_5	R/R NHL [a] * Fixed and step-up doses ≥0.60 mg Cohorts A_2, B_2, B_3, B_4, D_2 [Sub. 1, 2, 4], D_3[b], D_4, D_5[b], F_2
Treated	N=107	N=154	N=485	N=47	N=145	N=467
Completed initial treatment	26 (24.3%)	44 (28.6%)	194 (40.0%)	12 (25.5%)	44 (30.3%)	194 (41.5%)
Discontinued initial treatment	81 (75.7%)	110 (71.4%)	291 (60.0%)	35 (74.5%)	101 (69.7%)	273 (58.5%)
Active on initial treatment	0	0	0	0	0	0
Discontinued study	84 (78.5%)	115 (74.7%)	278 (57.3%)	36 (76.6%)	106 (73.1%)	261 (55.9%)
Ongoing on study [c]	23 (21.5%)	39 (25.3%)	207 (42.7%)	11 (23.4%)	39 (26.9%)	206 (44.1%)

Abbildung 4-6: Patientenfluss NP30179 (Datenschnitt 17. Mai 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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NP30179

Studie: NP30179

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Update CSR Study NP30179, A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination with Obinutuzumab Administered after a Fixed, Single Dose Pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva/Gazyvaro) in Patients with Relapsed/Refractory B-cell non-Hodgkin's Lymphoma, Report No. 1131971, Data cut-off: 17. May 2024	CSR (1)
Statistical Analysis Plan: A multicenter, open-label, phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of Glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with Obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Zell Non-Hodgkin's Lymphoma, : Protocol number NP30179, Version 5, 26. July 2022	SAP (35)
Protocol: A multicenter, open-label, phase I/II study to evaluate the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetics of escalating doses of Glofitamab (RO7082859) as a single agent and in combination with Obinutuzumab administered after a fixed, single dose pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) in patients with relapsed/refractory B-Zell Non-Hodgkin's Lymphoma: Protocol number NP30179, Version 13, 01. March 2024	CTP (32)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NP30179 ist eine offene Studie.
CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NP30179 ist eine offene Studie.
CSR, CTP

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der jeweiligen ITT-Population (Kohorten D3 und D5) durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der jeweiligen ITT-Population (Kohorten D3 und D5) durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: FACT-LymS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NP30179-Studie ist nicht verblindet. Der Endpunkt FACT-LymS wurde vom Patienten berichtet.
CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des FACT-LymS wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der zugehörigen ITT-Population (Kohorten D3 und D5) durchgeführt.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.