

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odronextamab (Ordspono[®])

Regeneron GmbH

Modul 4 B

*Rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom
(r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen
Therapielinien*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	56
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	61
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	65
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	67
4.3.2	Weitere Unterlagen	68
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	68
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	69
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	73
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	79
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	80
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	80
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	95
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	157
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	159
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	159
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	160
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	167
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	168
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	168
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	168

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	169
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	169
4.6 Referenzliste.....	170
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	174
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	179
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	182
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	183
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien.....	190
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	213

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ELM-2.....	16
Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab	27
Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab	28
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab	39
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	64
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	67
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	67
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	69

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	69
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	73
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-37: Auswertungspopulationen der Studie ELM-2	93
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	96
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-42: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt.....	98

Tabelle 4-43: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt	100
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt	104
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)...	106
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt	108
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)...	110
Tabelle 4-50: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-52: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt.....	114
Tabelle 4-53: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)	116
Tabelle 4-54: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt	117
Tabelle 4-55: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)	118
Tabelle 4-56: Operationalisierung von lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-58: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten	123
Tabelle 4-59: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität	124
Tabelle 4-60: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Responderanalyse der Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität	127

Tabelle 4-61: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität	129
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	132
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Übersicht über Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	135
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT	135
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT	138
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT	138
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT	140
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT	141
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: UESI.....	143
Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-72: Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt	147
Tabelle 4-73: Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt	152
Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ELM-2.....	161

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	167
Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-79 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-80 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-81 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-82 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-83 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-84 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-85 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-86 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-87 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-88 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-89 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-90 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-91 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	190
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELM-2	193
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELM-2.....	214

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt.....	99
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt.....	101
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der DOR – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt	106
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der DOCR – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt ..	106
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der DOR – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt.....	109
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der DOCR – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt ..	110
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt.....	115
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt.....	118
Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf des Mittelwerts des FACT-LymS-Scores – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt	126
Abbildung 4-12: Veränderung des FACT-LymS-Scores im zeitlichen Verlauf (MMRM) – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt.....	126
Abbildung 4-13: Responder-Analyse der Veränderung des FACT-LymS-Scores – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt	128
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-LymS-Scores – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt.....	130
Abbildung 4-15 (Anhang): <i>Flow-Chart</i> zum Patientenfluss in Studie ELM-2 (Stand: primärer Datenschnitt vom 31.01.2023)	212

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktiviert-B-Zell-ähnlich (<i>activated B-cell-like</i>)
ADA	<i>Anti-drug-antibodies</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce / AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BL	Baseline
BOR	Bestes erreichtes Ansprechen (<i>best overall response</i>)
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>)
CRR	Rate des vollständigen Ansprechens (<i>complete response rate</i>)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>cytokine release syndrome</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>clinical study report</i>)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOCR	Dauer des vollständigen Ansprechens (<i>duration of complete response</i>)
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>)
EAS	<i>Efficacy analysis set</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life of Cancer Patients</i>

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL-5 dimensions</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FACT-Lym	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i>
FACT-LymS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FDG-PET	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICANS	Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICD-O	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (<i>independent review committee</i>)
IRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (<i>infusion related reactions</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least-squares</i>
LymS	<i>Lymphoma Subscale</i>
MCL	Mantelzelllymphom (<i>mantle cell lymphoma</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	<i>Minimal important difference</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MZL	Marginalzonenlymphom
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

Abkürzung	Bedeutung
NE	Nicht auswertbar (<i>not evaluable</i>)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Noch nicht erreicht (<i>not yet reached</i>)
ORR	Gesamtansprechrate (<i>overall response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
PD	Progressive Erkrankung (<i>progressive disease</i>)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
POD24	Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (<i>progress of disease within 24 months</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>)
PRR	Rate des partiellen Ansprechens (<i>partial response rate</i>)
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
r/r	Rezidiert oder refraktär (<i>relapsed or refractory</i>)
SAF	<i>Safety analysis set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
StD	Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SFU	<i>Safety-Follow-Up</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Query</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlysesyndrom
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. Hierzu soll die bestverfügbare klinische Evidenz für Odronextamab herangezogen werden.

Die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation, Intervention und zVT sowie patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet werden nachfolgend näher erläutert; ebenso die Studientypen, auf denen die vorliegende Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab beruht.

Datenquellen

Für die Beantwortung der Fragestellung erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Für das vorliegende Dossier sollten alle Studien mit Odronextamab berücksichtigt werden, die eine Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ermöglichen. Hierzu wurden zwei systematische Recherchen sowohl nach RCT als auch nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte oder einarmige interventionelle klinische Studien) mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab durchgeführt. Hierbei wurde die zulassungsbegründende, einarmige Studie ELM-2 (R1979-ONC-1625) identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-2 (Recherche nach RCT) und Tabelle 4-3 (Recherche nach weiteren Untersuchungen) zusammengefasst. Es wurden jeweils nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

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

Die Aussagekraft der im Dossier dargestellten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen und Kriterien der Modulvorlage bewertet und anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen einarmigen interventionellen Studien folgt den Anforderungen des TREND-Statements. Studiendesign und -methodik werden in den Abschnitten 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3 diskutiert und zusätzlich in Anhang 4-E tabellarisch, entsprechend den Items des TREND-Statements, einschließlich eines Patienten-Flow-Charts, dargestellt.

Die Ableitung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ELM-2 getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Odronextamab aus der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 sind in der folgenden Tabelle 4-1 zusammengefasst. Hierbei wurde für jeden Endpunkt die jeweils neueste verfügbare Auswertung herangezogen.

Im Anschluss werden diese Ergebnisse und weitere relevante Aspekte im Hinblick auf den damit für die Patienten verbundenen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen diskutiert.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ELM-2

Endpunkt	Statistische Kenngröße
<i>Mortalität</i>	
Gesamtüberleben (OS)	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	37 (28,9 %)
Dauer des OS (Monate), Median [95-%-KI] ¹	NR [32,4; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten, % [95-%-KI] ¹	86,2 [78,7; 91,2]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten, % [95-%-KI] ¹	70,1 [59,7; 78,3]
<i>Morbidität</i>	
Tumoransprechen²	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95-%-KI] ³	103 (80,5 %) [72,5 %; 86,9 %]
Rate des vollständigen Ansprechens (CRR), n (%) [95-%-KI] ³	94 (73,4 %) [64,9 %; 80,9 %]
Rate des partiellen Ansprechens (PRR), n (%) [95-%-KI] ³	9 (7,0 %) [3,3 %; 12,9 %]
Dauer des Ansprechens (DOR; Monate), Median [95-%-KI] ¹	22,6 [17,7; NE]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR; Monate), Median [95-%-KI] ¹	25,1 [20,5; NE]
Progressionsfreies Überleben (PFS)²	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Ereignisrate, n (%)	62 (48,4 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI] ¹	20,7 [17,2; 27,5]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 12 Monaten, % [95-%-KI] ¹	66,2 [56,9; 74,0]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 24 Monaten, % [95-%-KI] ¹	46,1 [35,1; 56,3]

Endpunkt	Statistische Kenngröße
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	
Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 140
Veränderung des LymS-Scores, LS-Mittelwert (SE) [95%-KI] ⁴	1,63 (0,55) [0,51; 2,74]
Anteile an Patienten mit verbessertem oder stabilem LymS-Score ⁵ , % (n/N')	
zu Woche 2	82,4 % (70/85)
zu Woche 10	87,7 % (57/65)
zu Woche 50	66,7 % (10/15)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ⁶ , (Monate), Median [95%-KI] ¹	
ohne Tod als Ereignis	NR [15,84; NE]
mit Tod als Ereignis	NR [15,84; NE]
<i>Nebenwirkungen/Verträglichkeit</i>	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Anteile an Patienten mit ≥ 1 Ereignis)	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 140
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	140 (100 %)
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)	88 (62,9 %)
Schwere UE, n (%)	116 (82,9 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	17 (12,1 %)
UE mit Todesfolge, n (%)	18 (12,9 %)
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. 2) Basierend auf IRC-Beurteilung des Tumoransprechens. 3) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 4) Schätzung mittels MMRM-Modells. 5) Als relevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte gewertet, entsprechend der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten. 6) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOOR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>least-squares</i>; LymS: <i>Lymphoma Subscale</i>; MMRM: <i>mixed model for repeated measures</i>; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: objektive Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für Patienten mit r/r FL zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des OS. Auch zum neuesten verfügbaren Datenschnitt war die mediane Dauer des OS noch nicht erreicht, mit einer unteren Grenze des 95-%-KI von 32,4 Monaten. Die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten 12 Monate bzw. 24 Monate nach Baseline waren 86,2 % [78,7 %; 91,2 %] bzw. 70,1 % [59,7 %; 78,3 %].

Die Studienpopulation bildet ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. Die Patienten waren im Median mit 3 systemischen Therapielinien vorbehandelt (Spanne: 2–13), hatten zur Hälfte (50,0 %) ein Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24) erlitten und waren zu großen Teilen refraktär auf mindestens eine der Vorthérapien (84,3 %). Beim r/r FL nehmen die Wahrscheinlichkeit und Beständigkeit eines Therapieansprechens sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Zahl an Therapielinien ab [1, 2], sodass die Prognose für diese Patienten äußerst ungünstig ist. Vor diesem Hintergrund stellt die in den Studien beobachtete Dauer des OS für die Patienten eine bedeutende Verlängerung des Überlebens dar.

Die Daten zum OS sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten, die für Patienten mit r/r FL mit einer erhöhten Mortalität einherging. Eine im Zulassungsprozess durchgeführte Versorgungsdatenanalyse legt nahe, dass die Raten COVID-19-bezogener Todesfälle unter Odronextamab-Behandlung nicht höher als im Versorgungsalltag waren (vgl. auch Diskussion der UE mit Todesfolge im Abschnitt zu Nebenwirkungen/Verträglichkeit unten) [3].

Morbidität

Tumoransprechen

Unter der Therapie mit Odronextamab zeigten sich sehr hohe Ansprechraten. Zum aktuellen Datenschnitt lag die objektiv erfasste Gesamtansprechrates (ORR) bei 80,5 % (95-%-KI: [72,5 %; 86,9 %]). Dabei zeigte der größte Teil (ca. 91 %) dieser Patienten mit Ansprechen ein vollständiges Ansprechen; die Rate des vollständigen Ansprechens (CRR) betrug 73,4 % [64,9 %; 80,9 %].

Die beobachteten Ansprechraten sind vergleichbar mit denen weiterer bispezifischer anti-CD20×anti-CD3 Antikörper (Mosunetuzumab und Epcoritamab) und der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen ciloleucel [3]. Diese teilweise erst seit kurzer Zeit im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe sind aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bereits die Therapieansätze der Wahl im deutschen Versorgungskontext (vgl. auch Modul 3 B). Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, die eine weitere neue, breit einsetzbare Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt (vgl. Modul 3 B), bestehen relevante Vorteile hinsichtlich der Ansprechraten, insbesondere der CRR (73,4 % vs. 39,3 %) [3].

Das Ansprechen auf Odronextamab war insbesondere bei Patienten mit CR langanhaltend. So betrug die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) 22,6 Monate [17,7; NE] und die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) 25,1 Monate [20,5; NE].

Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglichen kann.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Auch hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab. Zum neuesten verfügbaren Datenschnitt lag die mediane Dauer des objektiv erfassten PFS – bezogen auf alle Patienten der Auswertungspopulation, einschließlich Patienten ohne initiales Therapieansprechen – bei 20,7 Monaten (95%-KI: [17,2; 27,5]). Zwölf bzw. 24 Monate nach Baseline waren gemäß Kaplan-Meier-Schätzung noch 66,2 % [56,9 %; 74,0 %] bzw. 46,1 % [35,1 %; 56,3 %] aller Patienten rezidivfrei und am Leben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS

Die Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität unter der Behandlung mit Odronextamab wurde von den Patienten selbst anhand der FACT-LymS berichtet. Die Ergebnisse zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass die lymphomspezifische Lebensqualität bei einem Großteil der mit Odronextamab behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil bleibt oder sich tendenziell gar leicht bessert. So ergab eine MMRM-Analyse einen adjustierten Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte (bis Woche 50) hinweg gemittelte Veränderung des mittleren LymS-Scores vom Baselinewert von 1,63 Punkten (LS-Mittelwert; Standardabweichung: 0,55 Punkte, 95%-KI: [0,51 Punkte; 2,74 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren LymS-Scores, deren Ausmaß jedoch nicht die für ELM-2 prädefinierte klinische Relevanzschwelle von 5 Punkten erreichte. In einer Responderanalyse unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten für den LymS-Score war der Anteil an Patienten mit klinisch relevant verbesserter oder stabiler lymphomspezifischer Lebensqualität zu allen Erhebungszeitpunkten mit verfügbaren Daten für mehr als 10 Patienten höher als der Anteil an Patienten mit einer relevanten Verschlechterung. Zu Woche 2 lag der Anteil bei 82,4 %, zu Woche 10 bei 87,7 % und zu Woche 50 bei 66,7 %. Die Beständigkeit der lymphomspezifischen Lebensqualität wird auch durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median zum Zeitpunkt der Auswertung weder in der Hauptanalyse noch in einer zusätzlichen Analyse, die Todesfälle als Ereignisse der dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einbezog, erreicht war. Die untere Grenze des 95%-KI lag jeweils bei 15,84 Monaten.

Patienten mit FL erfahren nicht nur Belastungen durch die Grunderkrankung, sondern auch durch die erforderlichen, oft intensiven Therapien. Die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit ein primäres Therapieziel dar. Dies gilt insbesondere für stark vorthapierte Patienten mit r/r FL, beispielsweise aufgrund kumulativer Toxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen von Vorthapien – mit entsprechender Auswirkung auf die lymphomspezifische Lebensqualität. Daher haben für diese Patienten wirksame neue Therapieoptionen, unter denen die Lebensqualität aufrechterhalten werden kann – wie es für Odronextamab in Studie ELM-2 der Fall war –, einen besonders hohen Mehrwert.

Nebenwirkungen/Verträglichkeit

Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse

Für die untersuchten stark vorbehandelten Patientenkollektive in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r FL zeigte sich ein annehmbares und gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zwar waren Nebenwirkungen, wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r FL, in der Studie ELM-2 insgesamt häufig – UE traten bei 100 %, SUE bei 62,9 % und schwere UE bei 82,9 % der Patienten auf –, jedoch waren die Nebenwirkungen überwiegend gut handhabbar, sodass die meisten Patienten ihre Behandlung mit Odronextamab beibehalten konnten und nur ein moderater Anteil von 12,1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Insbesondere waren spezifische Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-aktivierenden Wirkstoffs wie Odronextamab, aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, gut beherrschbar. So ließen sich Ereignisse von Zytokin-Freisetzungssyndromen (CRS), infusionsbedingte Reaktionen (IRR), Tumorlysesyndrome (TLS), Infektionen und Neurotoxizität, die als UESI erfasst wurden, u. a. durch die Optimierung des Dosissteigerungsschemas und weiterer prophylaktischer Maßnahmen in Häufigkeit und Schweregrad minimieren, sodass hohe Behandlungs- und geringe Therapieabbruchraten aufgrund von UESI erreicht werden konnten (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5). Von einem schweren CRS (alle vom Grad 3) waren 5 Patienten (4,3 %) betroffen, davon jedoch nur ein einziger gemäß dem optimierten Dosissteigerungsschema behandelter Patient. Schwere IRR-Ereignisse (alle vom Grad 3) traten bei 7 Patienten (5,0 %) auf; ein TLS wurde für einen Patienten (0,7 %; Schweregrad 3) berichtet. Als Neurotoxizitätsereignisse wurden weit gefasst alle Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ berücksichtigt. Schwere Ereignisse (alle vom Grad 3 oder 4) in diesen SOC traten bei 8 Patienten (5,7 %) auf, davon keines in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“. Infektionen wurden erfasst anhand von Ereignissen der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Schwere Infektionen wurden für 50 Patienten (35,7 %) berichtet. Diese Rate schwerer Infektionen in ELM-2 ist hierbei vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie zu betrachten (siehe unten).

Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten als schweres Ereignis für 11 Patienten (7,9 %) auf.

In ELM-2 hatten 18 Patienten (12,9 %) ein UE mit Todesfolge, die sich auf vier verschiedene SOC verteilen, wobei eine gewisse Häufung für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu erkennen ist. Gemäß prüfärztlicher Einschätzung stand für 3 Patienten (2,1 %) ein UE mit Todesfolge in Verbindung mit der Behandlung mit Odronextamab.

Die beobachtete mögliche Häufung von schweren Infektionsereignissen und Infektionen mit Todesfolge ist vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So wurde eine schwere COVID-19-Infektion für 10 Patienten (7,1 %) und eine COVID-19-Lungenentzündung für 9 Patienten (6,4 %) berichtet. Das einzige weitere infektionsbezogene PT, das als schweres Ereignis für mindestens 5 Patienten berichtet wurde, war Pneumonie (13 Patienten, 9,3 %). Die am häufigsten mit Todesfolge verbundenen PT waren COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung und Pneumonie (je 4 Patienten, 2,9 %). Alle sonstigen PT mit Todesfolge wurden jeweils nur für einen Patienten berichtet. Eine im Zulassungsprozess zur Kontextualisierung der Daten durchgeführte Versorgungsdatenanalyse legt nahe, dass die infektionsbedingte Mortalitätsrate für Patienten mit r/r FL unter Odronextamab-Behandlung gegenüber dem Versorgungsalltag nicht erhöht war [3].

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Odronextamab grundsätzlich vergleichbar mit denen der bispezifischen anti-CD20×anti-CD3-Antikörper Mosunetuzumab und Epcoritamab, die bereits fester Bestandteil des Therapiestandards im deutschen Versorgungskontext sind (vgl. auch Modul 3 B) [3, 4]. Insbesondere demonstrierte Odronextamab niedrige Raten eines schweren CRS als grundsätzlichem mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziiertem Risiko. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema trat studienübergreifend ein CRS des Grads 3 bei 1,3 % der Patienten mit r/r FL auf, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf [5].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammengefasst unterstreichen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 eindrucklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Dies schließt Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ein, darunter Refraktärität in beliebiger Therapielinie, Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper, doppelte Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper und ein Alkylans, eine ungünstige Prognose gemäß FLIPI-Score sowie ein Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24). Darüber hinaus zeigte sich

eine gute Wirksamkeit von Odronextamab sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige SZT und unabhängig vom Ausmaß der CD20-Expression.

Durch die in den Studien demonstrierten langen Dauern des Therapieansprechens bietet Odronextamab den Patienten mit weit fortgeschrittenem r/r FL die Möglichkeit einer langfristigen deutlichen Verbesserung oder gar vollständigen Freiheit von Krankheitsanzeichen und den damit einhergehenden körperlichen und psychischen Belastungen.

Hierzu trägt auch bei, dass keine nachteiligen Effekte der Therapie mit Odronextamab auf die lymphomspezifische Lebensqualität beobachtet wurden, sondern die Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten über die Behandlung mit Odronextamab hinweg stabil blieb oder sich tendenziell sogar besserte. Dies ist für stark vorththerapierte Patienten mit r/r FL von besonderer Bedeutung, da diese nicht nur körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung ausgesetzt sind, sondern auch den langanhaltenden Nebenwirkungen durch die multiplen Linien oft intensiver Therapien, einschließlich teils kumulativer Toxizitäten.

Vor diesem Hintergrund ist auch das gut handhabbare Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil, das Odronextamab demonstrieren konnte, für die Patienten von entscheidender Bedeutung. Zwar traten Nebenwirkungen – wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r FL – unter Odronextamab insgesamt häufig auf, jedoch waren diese überwiegend gut beherrschbar, sodass hohe Behandlungsraten erreicht wurden und nur ein moderater Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Odronextamab sind grundsätzlich vergleichbar mit denen der im Anwendungsgebiet des r/r FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und der bispezifischen Antikörper (Mosunetuzumab und Epcoritamab), die derzeit die Therapieansätze der Wahl für mehrfach vorththerapierte Patienten sind. Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab als weiterer neuartiger Therapieoption im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter Wirksamkeitsvorteil von Odronextamab insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines vollständigen Ansprechens. Hervorzuheben ist hierbei, dass Odronextamab eindrücklich eine breite Wirksamkeit über ein heterogenes, prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv hinweg demonstrieren konnte, einschließlich Patienten mit POD24 und Patienten mit niedriger CD20-Expression. Ein genereller Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien besteht in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *off-the-shelf*-Arzneimittel, dessen Einsatz keine langwierige individualisierte Herstellung erfordert und nicht auf spezialisierte Zentren beschränkt ist [3].

Somit ist Odronextamab eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r FL, von der auch stark vorththerapierte und therapierefraktäre Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren und äußerst ungünstiger Prognose noch zu großen Teilen und langfristig profitieren können. Aus Sicht von Regeneron sind diese unmittelbar patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Odronextamab auf Basis der im vorliegenden Dossier dargestellten Daten als „Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen“ zu werten.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. Hierzu soll die bestverfügbare klinische Evidenz für Odronextamab herangezogen werden.

Die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation, Intervention und zVT sowie patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet werden nachfolgend näher erläutert; ebenso die Studientypen, auf denen die vorliegende Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab beruht.

Patientenpopulation

Die für die Bewertung relevante Patientenpopulation ergibt sich aus der Zulassung von Odronextamab. Laut Fachinformation wird Odronextamab angewendet

„als Monotherapie [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.“ [5].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Monotherapie mit Odronextamab. Odronextamab wird gemäß Fachinformation in drei 21-tägigen Zyklen (Zyklen 2 bis 4) wöchentlich in einer Dosierung von 80 mg als intravenöse Infusion verabreicht. Vor der ersten Gabe der vollen 80-mg-Dosis wird in einem 21-tägigen Dosissteigerungszyklus (Zyklus 1) die verabreichte Dosis von Odronextamab über sechs Infusionen hinweg schrittweise gesteigert (siehe unten). Beginnend eine Woche nach Abschluss des letzten Zyklus (Zyklus 4) wird als Erhaltungsdosis 160 mg Odronextamab alle zwei Wochen verabreicht. Im Falle eines über neun Monate hinweg anhaltenden vollständigen Ansprechens wird die Erhaltungsdosis auf 160 mg alle vier Wochen umgestellt. Die Dosierung von Odronextamab gemäß Fachinformation ist im Folgenden zusammengefasst:

- Zyklus 1 (Dosissteigerung, 21 Tage):
 - 0,2 mg an Tag 1
 - 0,5 mg an Tag 2
 - 2 mg an Tag 8 und Tag 9
 - 10 mg an Tag 15 und Tag 16
- Zyklen 2–4 (je 21 Tage):
 - 80 mg an Tag 1, Tag 8 und Tag 15
- Erhaltung:
 - 160 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach Abschluss von Zyklus 4
 - Nach einem über neun Monate hinweg anhaltenden vollständigen Ansprechen: 160 mg alle vier Wochen.

Die Behandlung mit Odronextamab sollte bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezüglich der zVT fand am 10.04.2024 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV statt, das unter der Vorgangsnummer 2024-B-018 geführt wird [6]. Wie in Modul 3 B ausführlich erläutert, wird im vorliegenden Dossier der vom G-BA in der Beratung benannten zVT prinzipiell gefolgt. Jedoch ist aus Sicht von Regeneron jeweils eine Aktualisierung der von der zVT umfassten Therapieoptionen notwendig, um die patientenindividuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden.

Die zVT ist somit aus Sicht von Regeneron (vgl. Modul 3 B):

Eine patientenindividuelle Therapie, unter Auswahl von

- Axicabtagen ciloleucel (nach drei und mehr systemischen Therapielinien),

- Epcoritamab,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab,

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.

Endpunkte

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte bewertet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS; *overall survival*)
- Morbidität, insbesondere
 - Tumoransprechen (darunter Gesamtansprechrage, Rate des vollständigen Ansprechens, Dauer des Ansprechens)
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere
 - Lymphomspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE, schwerwiegende UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von spezifischem Interesse

Detaillierte Angaben zu den dargestellten Endpunkten und Analysen einschließlich Ausführungen zu ihrer Patientenrelevanz finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab soll die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Neben einer Berücksichtigung der zulassungsbegründenden Studie werden hierzu auch systematische Recherchen nach RCT sowie weiteren (nicht-randomisierten oder einarmigen) interventionellen klinischen Studien mit Odronextamab im Anwendungsgebiet durchgeführt.

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.

Für das vorliegende Dossier sollten gemäß obiger Fragestellung alle Studien mit Odronextamab berücksichtigt werden, die eine Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im Vergleich zur zVT ermöglichen. Hierzu wurden zwei systematische Recherchen sowohl nach RCT als auch nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte oder einarmige interventionelle klinische Studien) mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab durchgeführt.

Die Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-2 (Recherche nach RCT) und Tabelle 4-3 (Recherche nach weiteren Untersuchungen) zusammengefasst und werden im Anschluss näher erläutert. Es wurden jeweils nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patienten-population	1	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	2	Monotherapie mit Odronextamab gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Ordspono®	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Vergleichs-therapie	3	<i>Keine Einschränkung</i>		
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT
Behandlungs-dauer	6	<i>Keine Einschränkung</i>		
Ergebnis-darstellung	7	Berichterstattungen in englischer oder deutscher Sprache, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien liefern (z. B. Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	7	Andere Publikationstypen ohne ausreichende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Comments, Letters to the Editor) oder in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch
Register-eintrag	–	–	8	<i>Nur für Suche in bibliografischen Datenbanken:</i> Treffer ist ein Registereintrag, der auch in der separaten Suche in Studienregistern identifiziert wurde
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; FL: follikuläres Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; r/r: rezidiert oder refraktär.				

Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patienten-population	1	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	2	Monotherapie mit Odronextamab gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Ordspiono®	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Vergleichs-therapie	3	<i>Keine Einschränkung</i>		
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	5	<i>Keine Einschränkung (d. h. alle Typen von interventionellen klinischen Studien)</i>		
Behandlungs-dauer	6	<i>Keine Einschränkung</i>		
Ergebnis-darstellung	7	Berichterstattungen in englischer oder deutscher Sprache, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an etablierte Kriterien (z. B. TREND) liefern (z. B. Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	7	Andere Publikationstypen ohne ausreichende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Comments, Letters to the Editor) oder in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch
Register-eintrag	–	–	8	<i>Nur für Suche in bibliografischen Datenbanken: Treffer ist ein Registereintrag, der auch in der separaten Suche in Studienregistern identifiziert wurde</i>
TREND: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> ; FL: follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär.				

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der eingeschlossenen Studien musste der im vorigen Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Odronextamab – Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien – entsprechen. Dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgend wurden Studien eingeschlossen, in denen mindestens 80 % der Studienpopulation das hier definierte Einschlusskriterium erfüllen [7]. Darüber hinaus konnten Studien eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten (z. B. bei Vorliegen separater Studienkohorten).

Intervention

Es wurden nur Studien eingeschlossen, in denen eine zulassungskonforme Behandlung mit Odronextamab gemäß den Vorgaben der Fachinformation von Ordspiono® durchgeführt wurde [5].

Vergleichstherapie

Um eine vollständige Berücksichtigung der bestmöglichen klinischen Evidenz für den zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab sicherzustellen, wurde keine Einschränkung hinsichtlich der in Studien untersuchten Vergleichstherapie vorgenommen.

Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab konnten Studien eingeschlossen werden, die mindestens einen Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen/Verträglichkeit untersuchten, der im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen wird. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten Endpunkte.

Studientyp

Für die Suche nach RCT wurden bei der Selektion relevanter Studien ausschließlich RCT eingeschlossen.

Für die Recherche nach weiteren Untersuchungen wurde lediglich eine Einschränkung auf interventionelle Studien vorgenommen.

Studiendauer

Es wurde keine formale Mindeststudiendauer für den Einschluss von Studien in die vorliegende Bewertung definiert.

Ergebnisdarstellung

Es wurden Publikationen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Studienmethodik und -ergebnissen in Anlehnung an etablierte Kriterien zur Berichterstattung klinischer Studien (z. B. CONSORT für RCT oder TREND für nicht-randomisierte Studien) enthalten. Hierzu zählen u. a. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften, umfassende Ergebnisdarstellungen in Studienregistern oder Meta-Analysen auf Basis von Studienrohdaten. Nicht berücksichtigt wurden hingegen Publikationen, die keine ausreichenden Rückschlüsse auf Studienmethodik und -ergebnisse zulassen, darunter beispielsweise Konferenzbeiträge, Reviewartikel ohne primäre Studiendaten oder Meta-Analysen auf Basis bereits aggregierter Daten.

Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden grundsätzlich ausgeschlossen.

Registereintrag *(nur für Suche in bibliografischen Datenbanken)*

Die Literaturdatenbanken Embase und Cochrane Library umfassen neben Publikationen auch Studienregistereinträge. Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde für die vorliegende Bewertung jedoch, wie von der Dossiervorlage vorgesehen, auch eine systematische Suche in Studienregistern durchgeführt, über die die entsprechenden Treffer in den bibliografischen Datenbanken ebenfalls identifizierbar sein sollten. Daher wurden im Rahmen der bibliografischen Recherche identifizierte Studienregistereinträge formal

ausgeschlossen, um eine doppelte Selektion zu vermeiden. Ungeachtet dessen wurde verifiziert, dass möglicherweise relevante Studien in der jeweiligen Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden, um einen Ausschluss relevanter Studien aus rein formalen Gründen auszuschließen.

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.

Wie unter Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wurden für die vorliegende Bewertung zwei systematische bibliografische Literaturrecherchen, nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab, durchgeführt.

Die Recherchen wurden über die Oberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, unter Verwendung von für die jeweilige Datenbank angepassten Suchstrategien. Um eine möglichst hohe Sensitivität der Suchen zu erreichen, enthalten die Suchstrategien jeweils nur Suchbegriffe zur Intervention. Nur im Falle der Recherche nach RCT mit Odronextamab wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE zusätzlich ein validierter RCT-Filter verwendet [8].

Die Ergebnisse der bibliografischen Recherchen werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 (Suche nach RCT) bzw. Abschnitt 4.3.2.3.1 (Suche nach weiteren Untersuchungen) beschrieben. Die individuellen Suchstrategien für jede Datenbank und die entsprechenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dargestellt. Auflistungen der nach Sichtung im Volltext ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund finden sich in Anhang 4-C.

Die systematischen bibliografischen Recherchen nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab wurden am 10.06.2025 durchgeführt.

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 klinischer Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab wurden Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt.

Die Suchen erfolgten für jedes Studienregister separat und mit an das jeweilige Register angepassten Suchstrategien, die zur Sicherstellung einer hohen Sensitivität der Recherche nur Suchbegriffe zur Intervention ohne weitere Einschränkungen umfassten. Die Ergebnisse der

Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt. Die Suchstrategien, einschließlich der jeweiligen Trefferzahlen, sind im Detail in Anhang 4-B aufgeführt; eine Auflistung aller ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund findet sich in Anhang 4-D. Gemäß aktuellen Vorgaben des G-BA und im Einklang mit einer Untersuchung des IQWiG kann auf eine Suche im WHO-ICTRP-Suchportal verzichtet werden [9, 10]. Für das vorliegende Dossier wurde eine entsprechende Suche dennoch durchgeführt; es werden jedoch nur diejenigen Treffer im Detail dokumentiert, die nicht auch in den anderen Registern identifiziert wurden (Anhang 4-D).

Darüber hinaus wurde für Studien, die in den obigen Studienregistersuchen identifiziert wurden, nach Ergebnisberichten im EMA-Clinical-Data-Suchportal und dem Arzneimittel-informationssystem AMIce (ehemals AMIS) gesucht.

Die beschriebenen Suchen in Studienregistern wurden am 11.06.2025 durchgeführt, die Suchen in Studienergebnisdatenbanken am 16.05.2025.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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 Internetseite des G-BA wurde eine Handsuche nach potenziell relevanten Dokumenten zu den im Rahmen der vorangegangenen Informationsbeschaffung identifizierten Studien mit Odronextamab durchgeführt. Verwendete Suchbegriffe umfassten die Wirkstoffbezeichnung sowie Name, Akronym und Identifikationsnummern der betreffenden Studien.

Die Suche erfolgte am 12.06.2025.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in bibliografischen Datenbanken wurde nach Entfernung von Dubletten unter Anwendung der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) in zwei Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, die auf Basis eines Titel-/Abstract-Screenings oder anhand des Publikationstyps (z. B. Konferenz-Abstracts oder Reviews ohne Primärdaten) eindeutig als nicht relevant beurteilt werden konnten. Anschließend wurden Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung im ersten Schritt nicht möglich war, im Volltext begutachtet.

Die beschriebene Trefferselektion wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Selektion einzuschließender Studien aus den Treffern in Studienregistern wurde getrennt nach Studienregistern und unter Anwendung der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) durchgeführt. Als Grundlage der Selektion dienten die im jeweiligen Studienregister hinterlegten Informationen zur Studie.

Die Trefferselektion wurde wiederum unabhängig von zwei Personen durchgeführt, und eventuelle abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 bzw. 4.2.3.4 beschrieben, erstreckte sich die Suche in Studienergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA ausschließlich auf Studien, die bereits durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert worden waren. Es wurde daher keine erneute Selektion durchgeführt, es sei denn Ausschlusskriterium A7 (Ergebnisdarstellung, siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) war erfüllt.

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 Aussagekraft der im Dossier dargestellten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und Kriterien bewertet und anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert. Den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend wurden zunächst Angaben zu den oben unter A genannten Aspekten auf Studienebene bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Anschließend wurde unter Berücksichtigung der oben unter B genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der einzelnen Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Bei der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen einarmigen Studie wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Dementsprechend wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Es werden dennoch Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene, einschließlich Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials, diskutiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen einarmigen interventionellen Studie folgt den Anforderungen des TREND-Statements. Studiendesign und -methodik werden in den Abschnitten 4.3.2.3.2 und 4.3.2.3.3 diskutiert und zusätzlich in Anhang 4-E tabellarisch, entsprechend den Items des TREND-Statements, einschließlich eines Patienten-Flow-Charts, dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Bewertung wurde als bestverfügbare Evidenz für Odronextamab die zulassungsbegründende, einarmige Studien ELM-2 eingeschlossen. Zur Beschreibung der Patientenpopulation von ELM-2 werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 umfänglich sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Patientencharakteristika dargestellt, die in der Studie erhoben wurden, einschließlich Informationen zu Vortherapien. Hierdurch lässt sich die Studienpopulation im Hinblick auf die Krankheitsschwere, prognostische Faktoren und die Behandlung in vorangegangenen Therapielinien umfassend charakterisieren.

Es werden folgende Patientencharakteristika (zu Baseline) gemäß den aufgeführten Kategorien dargestellt:

1. Demografische Charakteristika:

- Alter
 - Altersgruppen: < 65 / ≥ 65 Jahre und < 65 / ≥ 65 bis < 75 / ≥ 75 Jahre
- Geschlecht: Männlich / Weiblich
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Abstammung: Weiß / Asiatisch / Andere
- Ethnie: Hispanisch oder lateinamerikanisch / Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
- Geografische Region: Europa / Nordamerika / Asien-Pazifik
- ECOG-Status: 0 / 1 / 2

2. Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt: I–II / III–IV
- Großvolumige Tumormasse (*bulky disease*): Ja / Nein
- *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI)-Risikoscore: Niedrig (0–1) / Intermediär (2) / Hoch (3–5)
- FL-Grad gemäß ICD-O-Klassifikation: FL Grad 1 / FL Grad 2 / FL Grad 1–2 / FL Grad 3a
- POD24 (Progress innerhalb von 2 Jahren; *progress of disease within 24 months*): Ja / Nein

3. Vortherapiebezogene Charakteristika:

- Vorherige lymphomgerichtete systemische Therapie: Ja / Nein
 - Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien
 - r/r-Status bei Studieneintritt: Refraktär / Rezidiert
 - r/r-Status bezüglich letzter Vortherapie: Refraktär / Rezidiert
 - Refraktär auf beliebige systemische Vortherapie (in beliebiger Linie): Ja / Nein

- Primär refraktär auf Erstlinienbehandlung: Ja / Nein
- Vorherige Behandlung mit anti-CD20-Antikörper: Ja / Nein
- Vorherige Behandlung mit Alkylans: Ja / Nein
- Vorherige Behandlung mit PI3K-Inhibitor: Ja / Nein
- Vorherige Behandlung mit R² (Rituximab + Lenalidomid): Ja / Nein
- Refraktär auf anti-CD20-Antikörper (in beliebiger Therapielinie): Ja / Nein
- Refraktär auf Alkylans (in beliebiger Therapielinie): Ja / Nein
- Doppelt refraktär auf anti-CD20-Antikörper und Alkylans (in beliebiger Therapielinie): Ja / Nein
- Vorherige autologe Stammzelltransplantation: Ja / Nein
- Vorherige lymphomgerichtete Strahlentherapie: Ja / Nein
- Vorheriger lymphomgerichteter chirurgischer Eingriff: Ja / Nein

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [11].

Der Nutzen und Zusatznutzen von Odronextamab werden im vorliegenden Dossier anhand der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie ELM-2 bewertet. Die in der Ergebnisdarstellung (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) berücksichtigten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen/Verträglichkeit sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Nachfolgend werden diese Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz und Validität diskutiert; und die durchgeführten Analysen werden benannt und knapp erläutert. Weitere Details zur Operationalisierung und den einzelnen Analysen finden sich im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab

Endpunktkategorie	Endpunkt inkl. jeweiliger Hauptanalyse(n)
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS) ○ Gesamtrate an Todesfällen ○ Dauer des OS
Morbidität	• Tumoransprechen ○ Raten des besten erreichten Ansprechens (BOR): ▪ Objektive Gesamtansprechrate (ORR) ▪ Rate des vollständigen Ansprechens (CRR) ▪ Rate des partiellen Ansprechens (PRR)

	○ Dauer des Ansprechens (DOR) ○ Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) ○ Dauer des PFS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS ○ Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität ○ Responderanalyse der Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität ○ Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität
Nebenwirkungen/ Verträglichkeit	• Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse ○ Unerwünschte Ereignisse (UE) ○ Schwerwiegende UE (SUE) ○ Schwere UE ○ UE mit Todesfolge ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ UE von spezifischem Interesse (UESI) ○ Analysen nach SOC und PT für häufige UE, häufige SUE, häufige schwere UE, UE mit Todesfolge und Therapieabbrüche aufgrund von UE
BOR: Bestes erreichtes Ansprechen; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FACT-LymS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale</i>; ORR: Objektive Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse.	

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz und Validität

Nach § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist eine „Verlängerung des Überlebens“ ein patientenrelevanter Therapieeffekt, der einen (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels darstellt [11]. Entsprechend ist das Gesamtüberleben (OS; *overall survival*) ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo.

In der Studie ELM-2 wurden im Studienverlauf aufgetretene Todesfälle jeglicher Ursache im Rahmen des objektiven Endpunkts OS valide erfasst. Anhand von Überlebenszeitanalysen kann zusätzlich zur Gesamtrate der aufgetretenen Todesfälle auch die Dauer des Überlebens der Patienten abgebildet werden.

Auswertungen im Dossier

- Gesamtrate an Todesfällen: Anteil verstorbener Patienten

- Dauer des Gesamtüberlebens (OS): Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Tod:
 - Medianes Gesamtüberleben
 - Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen)
 - Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens

Morbidität

Tumoransprechen

Patientenrelevanz und Validität

Eine „Verbesserung des Gesundheitszustands“ ist gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA patientenrelevant [11]. Zentral für die Beurteilung des Effekts der Odronextamab-Behandlung auf den Gesundheitszustand der Patienten war in der Studie ELM-2 die Bewertung des Tumoransprechens.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde für jeden Patienten zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC; *independent review committee*) nach definierten, objektiven Parametern gemäß den international anerkannten Lugano-Kriterien beurteilt [12]. Für das beste erreichte Ansprechen (BOR; *best overall response*) waren entsprechend folgende Ausprägungen möglich: vollständiges Ansprechen (CR, *complete response*), partielles Ansprechen (PR; *partial response*), stabile Erkrankung (StD; *stable disease*); progressive Erkrankung (PD; *progressive disease*), nicht evaluierbar (NE).

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Gesamtansprechrates (ORR, *objective response rate*), definiert als Anteil an Patienten mit Erreichen eines CR oder PR, d. h. mit vollständiger Abwesenheit (CR) oder deutlicher Verbesserung (PR) sowohl radiologischer als auch metabolischer Krankheitsanzeichen [12]. Die ORR gibt somit direkt den Anteil an Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab an. Sekundärer Endpunkt war die Rate des vollständigen Ansprechens (CRR; *complete response rate*), definiert als Anteil an Patienten, die ein vollständiges Therapieansprechen erreichten. Darüber hinaus wurde auch die Dauer des Ansprechens (DOR; *duration of response*) und des vollständigen Ansprechens (DOCR; *duration of complete response*) als Maß für die Beständigkeit des Therapieansprechens erhoben. DOR bzw. DOCR waren definiert als Zeit vom Beginn des jeweiligen Therapieansprechens bis zum Eintreten von PD (gemäß Lugano-Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache.

Das Erreichen einer langfristigen Krankheitskontrolle bei einem vertretbaren Risiko für Nebenwirkungen und Spätkomplikationen ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein zentrales Ziel in der Behandlung von Patienten mit (r/r) FL [13]. Das Therapieansprechen als Maß für die Krankheitskontrolle und den Therapieerfolg und für die Freiheit von Krankheitsanzeichen ist somit für die Patienten von essenzieller Bedeutung, nicht zuletzt als Voraussetzung für eine langfristige Freiheit von der mit aktiver Erkrankung verbundenen Krankheitslast. Die Beurteilung des Therapieansprechens kann gemäß Leitlinien mittels Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) auf Basis der Lugano-Kriterien erfolgen [13,

14]. Insbesondere das Erreichen eines CR ist unmittelbar patientenrelevant: Es bedeutet für die Patienten eine vollständige Abwesenheit von (radiologischen und metabolischen) Krankheitsanzeichen [12] und hat eine hohe prognostische Bedeutung [13, 14]. So betont die deutsche S3-Leitlinie, dass das Erreichen einer auch metabolischen Remission – wie es für CR gemäß den Lugano-Kriterien der Fall ist – mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist [13]. Zudem bedeutet für die Patienten im Anwendungsgebiet ein unzureichendes Therapieansprechen ein Therapieversagen mit Erfordernis einer Behandlungsumstellung.

Für das stark vorbehandelte Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet von Odronextamab stellt vor dem Hintergrund der sehr begrenzten Verfügbarkeit weiterer wirksamer Therapieoptionen das Scheitern einer Behandlung ein patientenrelevantes Ereignis von gravierender Bedeutung dar. Im Einklang hiermit betont auch die EMA im *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Odronextamab den bestehenden therapeutischen Bedarf und die ungünstige Prognose von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet und zieht Ansprechraten und -dauer als zentrale Endpunkte zur Bewertung des klinischen Nutzens heran. Insbesondere die CRR wird hierbei als relevant für die Patienten erachtet [3].

Zusammengefasst erlauben die in ELM-2 erhobenen Endpunkte zum Tumoransprechen eine valide Beurteilung sowohl des initialen Therapieansprechens als auch der Beständigkeit des Ansprechens und somit eine umfassende Bewertung des patientenrelevanten Behandlungserfolgs.

Auswertungen im Dossier

- Raten des besten erreichten Ansprechens (BOR):
 - Objektive Gesamtansprechraten (ORR): Anteil an Patienten mit CR oder PR als bestem Ansprechen
 - Rate des vollständigen Ansprechens (CRR): Anteil an Patienten mit CR als bestem Ansprechen
 - Rate des partiellen Ansprechens (PRR; *partial response rate*): Anteil an Patienten mit PR als bestem Ansprechen
 - *Ergänzend*: Anteile an Patienten ohne Ansprechen, separat für StD, PD und NE als bester Beurteilung
- Dauer des Ansprechens (DOR): Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse⁵ der Zeit vom Beginn des Ansprechens bis zum Eintritt von PD oder Tod für Patienten mit CR oder PR

⁵ Kaplan-Meier Ereigniszeitanalysen umfassen neben Anzahl und Anteil an Patienten mit aufgetretenem Ereignis die mediane Dauer bis zum Eintritt eines Ereignisses und den zugehörigen Kaplan-Meier-Plot. Für PFS wird zusätzlich die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen) dargestellt.

- Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR): Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse⁵ der Zeit vom Beginn des Ansprechens bis zum Eintritt von PD oder Tod für Patienten mit CR

Für die aufgeführten Auswertungen wird jeweils primär die IRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen werden die Auswertungen zusätzlich auf Basis der in der Studie ebenfalls erhobenen prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens (*investigator assessment*; ebenfalls gemäß Lugano-Kriterien) wiederholt.

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz und Validität

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist ein von Zulassungsbehörden und klinischen Fachgesellschaften allgemein als valide und relevant angesehener Endpunkt in onkologischen Studien [13, 15, 16]. Spezifisch für die Indikation FL führt die deutsche S3-Leitlinie das PFS explizit unter den im Rahmen der Erstellung der Leitlinie für therapeutische Fragestellungen als „wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte“ auf und gibt zudem eine Verlängerung des PFS als Therapieziel für die Behandlung des FL in fortgeschrittenen Stadien aus [13].

Das PFS wurde in der Studie ELM-2 als weiterer (sekundärer) Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit von Odronextamab im Hinblick auf eine patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands erhoben. Das PFS ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Feststellung einer Krankheitsprogression, d. h. PD, beruhte wiederum auf der IRC-Beurteilung des Therapieansprechens gemäß den objektiven Lugano-Kriterien (vgl. Endpunkt Tumoransprechen).

Die durch das PFS abgebildete Dauer der Zeit ohne Auftreten einer Krankheitsprogression unter der aktuellen Therapie und somit ohne die mit einer Progression verbundenen Belastungen – sowohl körperliche, beispielsweise durch Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen oder durch notwendige Folgetherapien, als auch psychische Belastungen [17] – sind für die betroffenen Patienten unmittelbar relevant. Dies gilt insbesondere vor dem oben bereits beschriebenen Hintergrund eines mehrfach vorbehandelten Patientenkollektivs in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit sehr begrenzten weiteren Behandlungsoptionen (vgl. Endpunkt Tumoransprechen). Hinzu kommt, dass die Wahrscheinlichkeit und Beständigkeit eines Therapieansprechens sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Zahl an Therapielinien abnehmen [1, 2].

Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier Auswertungen des PFS zur Bewertung der direkt patientenrelevanten Zeit ohne Krankheitsprogression dargestellt.

Auswertungen im Dossier

- Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS): Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse⁵ der Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Eintritt von PD oder Tod

Für die primäre Auswertung des PFS wird die IRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wird die Auswertung zusätzlich auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens wiederholt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die subjektive Krankheitslast und damit verbundene gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in Studie ELM-2 anhand dreier patientenberichteter Fragebögen erhoben, des generischen EQ-5D (*EuroQoL-5 dimensions*), des krebsspezifischen EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life of Cancer Patients*) und des teilweise lymphomspezifischen FACT-Lym (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*). Grundsätzlich sind die von den Patienten selbst berichtete Lebensqualität und krankheitsbedingte Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen von besonderer Bedeutung, im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums. Durch den subjektiven Charakter der patientenberichteten Erhebung ist jedoch aufgrund des einarmigen Designs der Studie ELM-2 eine abschließende Interpretation der Ergebnisse erschwert. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung der Ergebnisse der nicht indikationsspezifischen Instrumente EQ-5D und EORTC-QLQ-C30 sowie der nicht indikationsspezifischen Subskalen des FACT-Lym verzichtet. Aufgrund der besonderen Bedeutung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden jedoch die Ergebnisse der lymphomspezifischen Subskala FACT-LymS (*Lymphoma Subscale*) des FACT-Lym ergänzend dargestellt.

Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS

Patientenrelevanz und Validität

Da das FL für die Betroffenen mit bedeutsamen Beeinträchtigungen der Lebensqualität einhergehen kann – insbesondere für das hier vorliegende, stark vortheraपीerte Patientenkollektiv in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung –, ist eine Bewertung des Therapieeffekts auf die Lebensqualität von großer Bedeutung und im Falle einer Selbsterhebung durch die Patienten unmittelbar patientenrelevant. Ein positiver Behandlungseffekt auf die Lebensqualität ist gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfo des G BA grundsätzlich patientenrelevant [11]. Spezifisch für die Bewertung der Lebensqualität und Krankheitslast von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom wurde der FACT-Lym-Fragebogen entwickelt und umfassend validiert [18]. Der FACT-Lym und die separate FACT-LymS wurden entsprechend vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren, auch im Anwendungsgebiet FL, als valide und patientenrelevant erachtet und herangezogen (z. B. [19, 20]).

Der FACT-Lym setzt sich aus zwei Teilen zusammen, dem allgemeinen FACT-G (*FACT – General*) zur Erhebung des krebsspezifischen Wohlbefindens in verschiedenen Lebensbereichen und dem Modul FACT-LymS zur Erhebung lymphomspezifischer Aspekte. Die FACT-LymS umfasst 15 Fragen zur lymphomspezifischen Krankheitslast. Die Fragen werden von den Patienten selbst anhand einer 5-stufigen Likert-Skala hinsichtlich der Beeinträchtigung innerhalb der letzten 7 Tage vor Erhebung beantwortet. Die Werte der

Einzelfragen werden zum LymS-Score (Wertebereich 0–60) aufsummiert, wobei höhere Werte einem besseren Zustand des Patienten entsprechen [18].

Für die Studie ELM-2 waren sowohl Auswertungen der Veränderung des LymS-Scores im Verlauf der Behandlung als auch Responderanalysen der Anteile an Patienten mit klinisch relevant verbesserter/stabiler/verschlechterter Lebensqualität gemäß FACT-LymS prädefiniert. Hierzu war eine Relevanzschwelle (MID; *minimal important difference*) von ± 5 Punkten prädefiniert (auf Basis von in der internationalen Literatur veröffentlichten Werten, wobei die gerundete obere Grenze der in der Literatur berichteten MID-Spannen herangezogen wurde [21-25]). Auf Basis dieser MID waren zusätzlich Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität vorgesehen.

Auswertungen im Dossier

- Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität: Veränderung des FACT-LymS-Scores von Baseline anhand einer MMRM-Analyse (*mixed model for repeated measures*)
- Responderanalyse der Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität: Anteile an Patienten mit klinisch relevant verbessertem/stabilem/verschlechtertem FACT-LymS-Score gegenüber Baseline
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-LymS-Scores

Nebenwirkungen/Verträglichkeit

Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse

Patientenrelevanz und Validität

Nebenwirkungen sind nach § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ein patienten-relevanter Therapieaspekt [11]. Die Bewertung der Nebenwirkungen und der Verträglichkeit von Odronextamab wird im vorliegenden Dossier auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UE) vorgenommen, die in ELM-2 in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE in der Studie erfolgte anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 25.1). Die Kategorisierung nach Schweregrad folgte den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE; Version 5.0) des *National Cancer Institute*, mit Ausnahme von Ereignissen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS; *cytokine release syndrome*), die gemäß den Kriterien von Lee *et al.* kategorisiert wurden [26] (siehe auch Beschreibung der unerwünschten Ereignisse von spezifischem Interesse).

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen von UE, schwerwiegenden UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie von Therapieabbrüchen aufgrund von UE dargestellt. Die Darstellung erfolgt sowohl in Form von Gesamtraten als auch, für häufige Ereignisse, aufgeteilt nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) gemäß MedDRA.

Darüber hinaus werden gesonderte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen von spezifischem Interesse (UESI) dargestellt. Hierbei waren folgende Kategorien von UE in ELM-2 aufgrund ihrer möglichen Assoziation mit dem T-Zell-aktivierenden Wirkmechanismus von Odronextamab (vgl. Modul 2) und/oder aufgrund ihrer generellen Bedeutung beim FL als UESI definiert:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) / Infusionsbedingte Reaktionen (IRR; *infusion-related reactions*): CRS sowie IRR, deren klinische Manifestationen häufig nicht von einem CRS unterscheidbar sind, wurden als UESI berücksichtigt, da der Wirkmechanismus von T-Zell-rekrutierenden Therapien wie Odronextamab eine unphysiologische T-Zell-Aktivierung mit Freisetzung von Zytokinen einschließt.
- Neurotoxizität, einschließlich des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS; *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*): Im Zusammenhang mit verschiedenen T-Zell-aktivierenden Therapien wurde Neurotoxizität beobachtet, darunter ICANS, welches möglicherweise auch mit der Freisetzung von Zytokinen in Verbindung steht und in der Vergangenheit nicht als eigenständiges Syndrom, sondern als Teil von CRS betrachtet wurde [26, 27].
- Tumorlysesyndrom (TLS): Ein Tumorlysesyndrom, verursacht durch die Freisetzung einer großen Menge intrazellulärer Metabolite aus lysierten malignen Zellen, kann infolge der Einleitung einer zytotoxischen Therapie auftreten und wurde daher auch für Odronextamab als UESI berücksichtigt.
- Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen: Infektionen wurden aus zwei Gründen als UESI berücksichtigt: Zum einen sind Patienten mit FL, insbesondere bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung, häufig durch mehrere B-Zell-depletierende und andere zytotoxische Vortherapien mit teilweise langanhaltender immunsuppressiver Wirkung anfälliger für Infektionen. Zum anderen hat auch der Wirkmechanismus von Odronextamab selbst eine ausgeprägte Depletion der B-Zellen zur Folge. Hinzu kommt die bestehende B-Zell-Dysfunktion aufgrund der malignen Erkrankung.

Auswertungen im Dossier

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE
- UE mit Todesfolge
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von spezifischem Interesse (UESI)
- Analysen nach SOC und PT für häufige UE, häufige SUE, häufige schwere UE, UE mit Todesfolge und Therapieabbrüche aufgrund von UE

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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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 verwendet⁷ 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^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

In der systematischen Recherche nach RCT mit Odronextamab wurden keine Studien im Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). In der systematischen Recherche nach weiteren Untersuchungen wurde die zulassungsbegründende Studie ELM-2 als einzige relevante Studie identifiziert und eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Eine meta-analytische Zusammenfassung ist somit nicht von Belang.

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.

Die Untersuchung der Wirksamkeit von Odronextamab in der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 beruht zentral auf der Beurteilung des Tumoransprechens auf Basis der Lugano-Kriterien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Hierbei erfolgte die Beurteilung primär auf Basis des IRC; zusätzlich waren gemäß Studienprotokoll bzw. statistischem Analyseplan (SAP) Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens als sekundäre oder supportive Analysen vorgesehen. Diese werden im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte BOR (inkl. ORR, CRR, PRR), DOR, DOCR und PFS ebenfalls dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2).

Auf die Darstellung weiterer, explorativer Sensitivitätsanalysen wird vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns mit rein deskriptiver Statistik ohne formale Hypothesentestung verzichtet.

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.

In der eingeschlossenen Studie ELM-2 war gemäß SAP für den primären Endpunkt ORR eine Reihe von deskriptiven Subgruppenanalysen nach verschiedenen demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika präspezifiziert (siehe unten). Neben präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden für den Studienbericht und im Rahmen des Zulassungsprozesses weitere Subgruppenanalysen für zusätzliche Charakteristika mit möglicher medizinischer Relevanz durchgeführt, auch für den Endpunkt CRR. Um auf Basis der bestverfügbaren Evidenz eine differenzierte Beurteilung der Wirksamkeit von Odronextamab im vorliegenden heterogenen, stark vorbehandelten Patientenkollektiv zu ermöglichen, werden diese verfügbaren Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt.

Auf die Durchführung darüberhinausgehender *post-hoc*-Analysen wird vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns mit rein deskriptiver Statistik ohne formale Hypothesentestung verzichtet.

Für folgende Merkmale werden Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier für die Endpunkte ORR und CRR dargestellt:

- Alter:
 - Altersgruppen 1: < 65 vs. ≥ 65 Jahre [*präspezifiziert für ORR*]
 - Altersgruppen 2: < 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75 Jahre
- Geografische Region: Europa vs. Nordamerika vs. Asien-Pazifik [*präspezifiziert für ORR*]
- Abstammung: Weiß vs. Asiatisch vs. Andere
- ECOG-Status: 0 vs. 1 [*präspezifiziert für ORR*]
- Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt: I–II vs. III–IV [*präspezifiziert für ORR*]
- Großvolumige Tumormasse (*bulky disease*): Ja vs. Nein [*präspezifiziert für ORR*]
- FLIPI-Risikoscore: Niedrig (0–1) vs. Intermediär (2) vs. Hoch (3–5) [*präspezifiziert für ORR*]
- POD24: Ja vs. Nein [*präspezifiziert für ORR*]
- Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien: 2 vs. > 2
- Vorherige auto-SZT: Ja vs. Nein
- Refraktär auf letzte Vorthherapie: Ja vs. Nein
- Refraktär auf anti-CD20-Antikörper: Ja vs. Nein
- Doppelt refraktär (auf anti-CD20-Antikörper und Alkylans): Ja vs. Nein
- Vorherige Behandlung mit R² (Rituximab + Lenalidomid): Ja vs. Nein
- CD20-Expressionslevel gemäß Baseline-Tumorbiopsie (auf Basis zentraler immunhistochemischer Untersuchung): Hoch (H-Score ≥ 151) vs. Intermediär (H-Score 51 bis < 151) vs. Niedrig (H-Score 1 bis < 51) vs. Negativ (H-Score 0 bis < 1) [*für Subset der Patienten mit verfügbarer Baseline-Tumorbiopsie*]
- CD20-Expressionsstatus gemäß klinischer Datenbank (auf Basis lokaler Laborbeurteilung): Negativ vs. Positiv [*für Subset der Patienten mit verfügbaren Angaben zum CD20-Expressionsstatus in klinischer Datenbank*]

Weitere Details zur Methodik sowie die Ergebnisse der oben genannten Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 dargestellt.

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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

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^{14, 15, 16}

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

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

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

Im vorliegenden Dossier wird kein indirekter Vergleich dargestellt. Die zulassungsbe gründenden Studie ELM-2 ist einarmig, sodass ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator mit dieser Studie nicht möglich ist.

Auf die Durchführung indirekter Vergleiche des Behandlungsarms aus ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zVT oder *Real-World*-Studien wurde aufgrund der Herausforderungen hinsichtlich einer vollumfänglichen Confounder-Adjustierung verzichtet. So ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zum einen von einer hohen Zahl relevanter prognostischer Parameter und weiterer möglicher Confounder auszugehen (u. a. die in Abschnitt 4.2.5.2.1 aufgeführten krankheitsspezifischen Patientencharakteristika). Zum anderen zeichnen sich die relevanten Studienpopulationen stark vorbehandelter und in unterschiedlichen Therapielinien befindlicher Patienten durch eine hohe Heterogenität aus, z. B. hinsichtlich ihrer Komorbiditäten, ihres prognostischen Risikoprofils etc., aber auch – insbesondere vor dem Hintergrund einer sich dynamisch wandelnden Therapielandschaft – hinsichtlich der Art, Anzahl und Dauer der Vorbehandlungen, der Folgetherapien etc., sodass von einer hinreichenden Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien nicht ausgegangen werden kann.

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 4-5: 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
Nicht zutreffend.					

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

Es liegen keine RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Stand der Information ist der 10.06.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

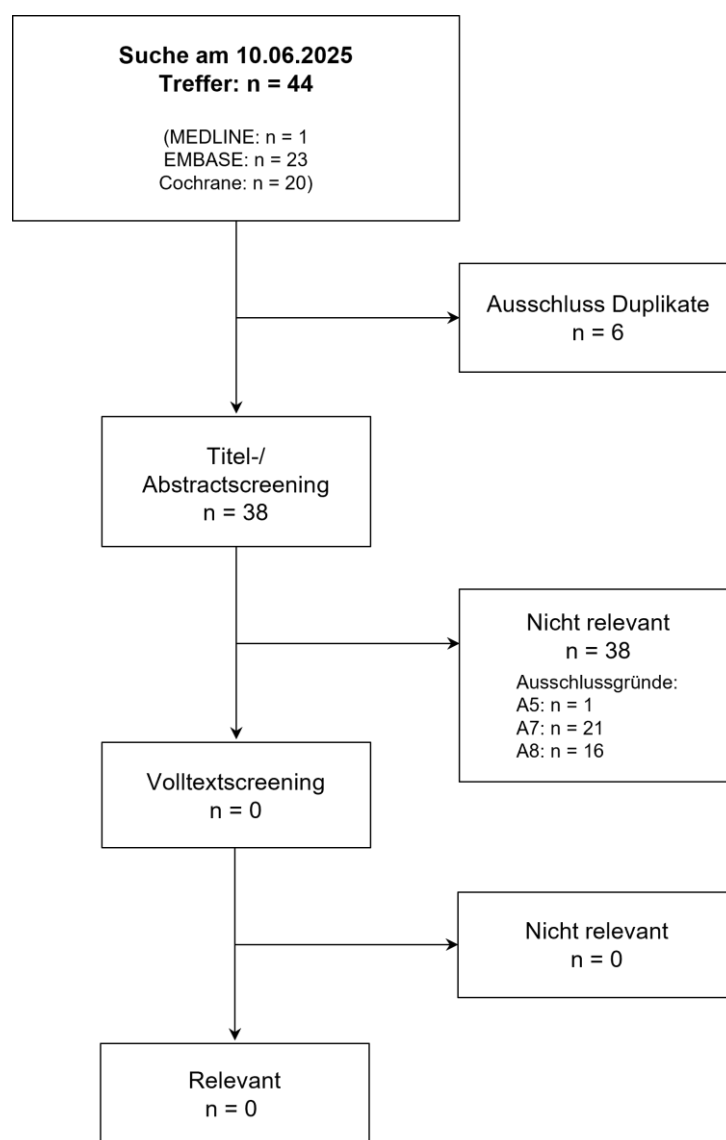


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Odronextamab wurde am 10.06.2025 durchgeführt. Wie in Abbildung 4-1 dargestellt, wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane keine relevante RCT mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
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 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Recherche in Studienregistern wurde am 11.06.2025 durchgeführt. Es wurden keine relevanten direkt vergleichenden Studien mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Die Ausschlussgründe für alle Suchtreffer sind in Anhang 4-D dokumentiert.

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 4-5) 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 4-8: 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				

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

Eine Recherche auf der Internetseite des G-BA war nur zur Identifikation potenzieller weiterer relevanter Dokumente zu Studien vorgesehen, die bereits im Rahmen der vorherigen Informationsbeschaffung (Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche, Suche in Studienregister/Studienergebnisdatenbanken) identifiziert worden waren. Obwohl dies hier nicht zutraf, wurde eine ergänzende Handsuche auf der Internetseite des G-BA am 12.06.2025 durchgeführt. Hierbei wurden keine relevanten RCT oder Dokumente identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: 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.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: 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 4-11: 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 4-12: 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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	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 4-14: 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 Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt •). 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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.

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.

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 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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

Für das vorliegende Dossier wurde eine kombinierte systematische Recherche sowohl nach nicht randomisierten vergleichenden Studien als auch nach nicht-vergleichenden interventionellen Studien mit Odronextamab durchgeführt. Die Recherche ist in Abschnitt 4.3.2.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Es wurden hierbei keine relevanten vergleichenden Studien mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Angaben zur identifizierten relevanten nicht-vergleichenden Studie finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.

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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: 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
ELM-1 (R1979-HM-1333) ¹	ja ²	ja	laufend ³	Behandlung: bis zur Krankheitsprogression (oder anderem protokollspezifiziertem Grund für Behandlungsabbruch) <i>Follow-Up</i> : bis zur Krankheitsprogression; darüber hinaus weitere Erhebung von Informationen zum Überleben. Datenschnitt ⁴ : Interimsanalyse: 20.12.2022	Odronextamab als Monotherapie, in separaten Kohorten für verschiedene NHL-Entitäten, darunter FL
ELM-2 (R1979-ONC-1625)	ja	ja	laufend ³	Behandlung: bis zur Krankheitsprogression (oder anderem protokollspezifiziertem Grund für Behandlungsabbruch) <i>Follow-Up</i> : bis zur Krankheitsprogression; darüber hinaus weitere Erhebung von Informationen zum Überleben. Datenschnitte ⁴ : - Primäre Wirksamkeitsanalyse: 31.01.2023 - Aktueller Datenschnitt (aus Zulassungsprozess): 20.10.2023	Odronextamab als Monotherapie, in separaten Kohorten für verschiedene NHL-Entitäten, darunter FL
1) Angaben beziehen sich auf den Teil A der zweiteiligen Studie ELM-1, in dem Odronextamab in der zugelassenen Darreichungsform untersucht wird; Teil B zielte auf die Untersuchung einer abweichenden Darreichungsform ab. 2) Die der Zulassung von Odronextamab im Anwendungsgebiet r/r FL zugrundeliegenden Wirksamkeitsdaten umfassen Daten aus ELM-2, nicht jedoch aus ELM-1. 3) Erhebung der Daten zur primären Wirksamkeitsanalyse abgeschlossen, <i>Follow-Up</i> laufend. 4) Angabe bezieht sich auf Datenschnitte für die Studienkohorte zu FL, vgl. auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1. FL: follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information zum Studienstatus ist der 10.06.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: 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
ELM-1*	A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien: ELM-1 bestand aus einer Dosisescalations-/Dosisfindungsphase und einer anschließenden Expansionsphase mit unterschiedlichen Dosierungen je NHL-entitätsspezifischer Kohorte. Die eingeschlossenen Patienten mit FL erhielten überwiegend eine Dosierung, die nicht den Empfehlungen der finalen Fachinformation entspricht (nur 6 von 40 Patienten erhielten die empfohlene Dosis von 80 mg Odronextamab).
*) Angaben beziehen sich auf den Teil A der zweiteiligen Studie ELM-1, in dem Odronextamab in der zugelassenen Darreichungsform untersucht wird; Teil B zielt auf die Untersuchung einer abweichenden Darreichungsform ab. FL: follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

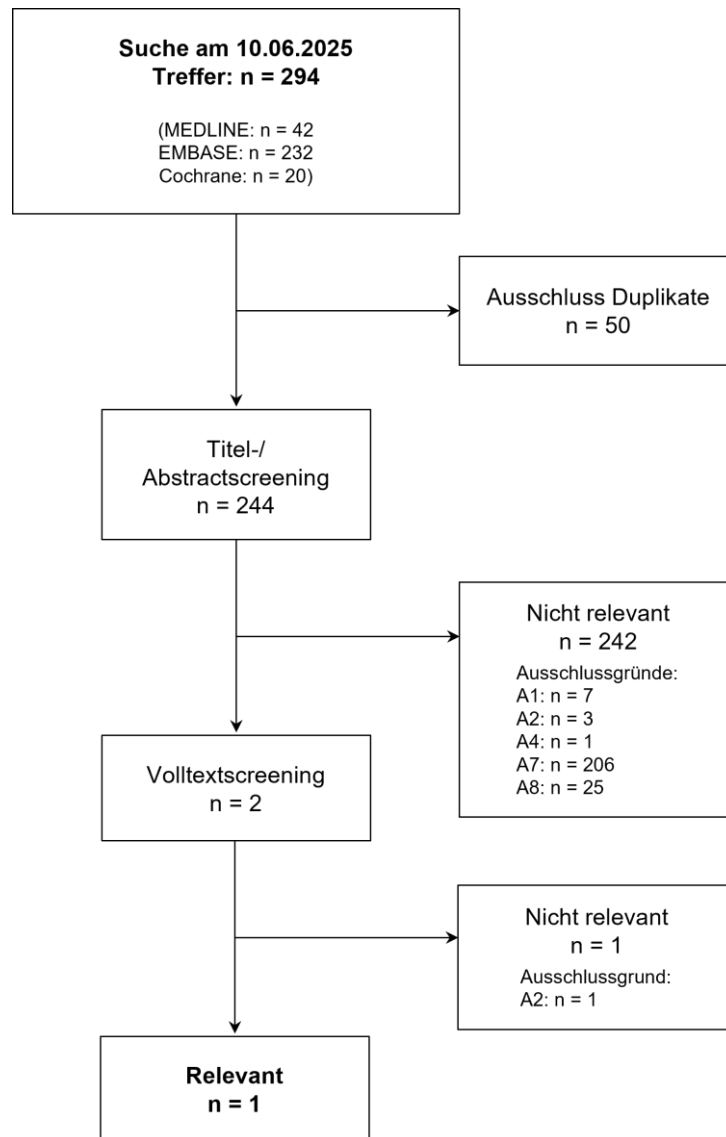


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab wurde am 10.06.2025 durchgeführt. In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergaben sich insgesamt 294 Treffer (siehe Abbildung 4-2). Hiervon wurden 50 Treffer als Dubletten identifiziert. 242 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Von den zwei verbleibenden Publikationen wurde nach Sichtung im Volltext eine ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C); eine Publikation wurde als relevant identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnis- datenbank 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)
ELM-2	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT03888105 [28] <u>EU-CTR</u> : 2017-002139-41 [29]	ja	ja	laufend ¹
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. 1) Erhebung der Daten zur primären Wirksamkeitsanalyse abgeschlossen, <i>Follow-Up</i> laufend. EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit Odronextamab erfolgte am 11.06.2025 und ergab relevante Treffer zu einer Studie. Die zusätzliche Suche in den Studienergebnisdatenbanken EMA Clinical Data und AMIce wurde am 10.06.2025 durchgeführt; hierbei wurden keine weiteren, über die in Tabelle 4-33 angegebenen Quellen hinausgehenden, relevanten Dokumente identifiziert.

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

Tabelle 4-32: 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 / Studien- ergebnisdaten- banken identifiziert (ja/nein)
–	–	–	–	–
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 12.06.2025 durchgeführt. Bei der Suche wurden keine weiteren relevanten Studien oder Dokumente identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht-vergleichende Studien						
ELM-2	ja	ja	nein	ja ¹ [30]	ja [28, 29]	ja [31]
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. 1) Neben den Studienberichten zum jeweiligen ersten Datenschnitt liegen Regeneron als Sponsor weitere aktualisierte Auswertungen zu einem zusätzlichen Datenschnitt vor, der im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt wurde. Die entsprechenden Datentabellen und -abbildungen sind zusammen mit dem Studienbericht in Modul 5 des vorliegenden Dossiers abgelegt.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population ¹ <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
ELM-2	Einarmige, offene, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie	Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 systemischen Therapielinien (darunter ein anti-CD20-Antikörpers und ein Alkylans)	Odronextamab als Monotherapie N = 140 Patienten mit fachinformationskonformer Zieldosierung von 80 mg eingeschlossen, davon 128 Patienten in primärer globaler Wirksamkeitskohorte	Behandlung: bis zur Krankheitsprogression (oder anderem protokollspezifiziertem Grund für Behandlungsabbruch) <i>Follow-Up</i> : bis zur Krankheitsprogression; darüber hinaus weitere Erhebung von Informationen zum Überleben. Datenschnitte ¹ : • Primäre Wirksamkeitsanalyse: 31.01.2023 • Aktueller Datenschnitt (aus Zulassungsprozess): 20.10.2023	92 Studienzentren in 14 Ländern (Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich) Zeitraum: seit November 2019	Primärer Endpunkt: • Tumoransprechen – ORR Sekundäre Endpunkte: • Tumoransprechen (inkl. CRR, DOR, DOCR) • OS • PFS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit
1) Die Studie ELM-2 umfasst mehrere NHL-entitätsspezifische Kohorten. Die Angaben in dieser Tabelle bezieht sich auf die hier relevante Kohorte von Patienten mit FL. CAR: <i>chimeric antigen receptor</i>; CD: <i>cluster of differentiation</i>; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FL: follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; r/r: rezidiert oder refraktär.						

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

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention ¹	Begleittherapien
ELM-2	Monotherapie mit Odronextamab als intravenöse Infusion. • Zyklus 1 (Dosissteigerung, 21 Tage): ○ Dosissteigerungsschema „1/20“ (bis zum globalen Protokoll-Amendment 4): 0,5 mg an Tag 1 und Tag 2, 10 mg an Tag 8 und Tag 9, 80 mg an Tag 15 ○ Dosissteigerungsschema „0,7/4/20“ (ab globalem Protokoll-Amendment 4): 0,2 mg an Tag 1, 0,5 mg an Tag 2, 2 mg an Tag 8 und Tag 9, 10 mg an Tag 15 und Tag 16 • Zyklen 2–4 (je 21 Tage): Zieldosis von 80 mg an Tag 1, Tag 8 und Tag 15. • Erhaltung: 160 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach Abschluss von Zyklus 4. Nach einem über neun Monate hinweg anhaltenden vollständigen Ansprechen Umstellung auf 160 mg alle vier Wochen.	Entsprechend der Zulassung von Odronextamab als Monotherapie war keine gleichzeitige weitere gegen die maligne Erkrankung gerichtete Therapie erlaubt. Sonstige Begleitbehandlungen waren nach ärztlicher Maßgabe erlaubt, sofern hierdurch keine Beeinträchtigung der Bewertung des Behandlungseffekts zu erwarten war.
1) Die Studie ELM-2 umfasst mehrere NHL-entitätsspezifische Kohorten. Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich auf die hier relevante Kohorte von Patienten mit FL. FL: follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom.		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie	ELM-2
	Relevante Kohorte ¹	r/r FL nach ≥ 2 systemischen Therapielinien Odronextamab 160 mg FAS: N = 140
Demografische Charakteristika zu Baseline		
Alter (Jahre)		
	Mittelwert (SD)	59,9 (12,11)
	Median (Min; Max)	60,5 (22; 84)
Altersgruppen 1, n (%)		
	< 65 Jahre	86 (61,4 %)
	≥ 65 Jahre	54 (38,6 %)
Altersgruppen 2, n (%)		
	< 65 Jahre	86 (61,4 %)
	≥ 65 bis < 75 Jahre	41 (29,3 %)
	≥ 75 Jahre	13 (9,3 %)
Geschlecht, n (%)		
	Männlich	74 (52,9 %)
	Weiblich	66 (47,1 %)
Körpergröße (cm)		
	Mittelwert (SD)	167,52 (9,493)
	Median (Min; Max)	167,85 (146,4; 192,0)
Körpergewicht (kg)		
	Mittelwert (SD)	74,67 (20,279)
	Median (Min; Max)	73,00 (36,7; 161,0)
Abstammung, n (%)		
	Weiß	80 (57,1 %)
	Asiatisch	45 (32,1 %)
	Andere	1 (0,7 %)
	Unbekannt	2 (1,4 %)
	Nicht berichtet	12 (8,6 %)

Charakteristikum	Studie	ELM-2
	Relevante Kohorte ¹	r/r FL nach ≥ 2 systemischen Therapielinien Odronextamab 160 mg FAS: N = 140
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch		4 (2,9 %)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch		120 (85,7 %)
Nicht berichtet		16 (11,4 %)
Geografische Region, n (%)		
Europa		71 (50,7 %)
Nordamerika		17 (12,1 %)
Asien-Pazifik		52 (37,1 %)
ECOG-Status, n (%)		
0		73 (52,1 %)
1		66 (47,1 %)
2		1 (0,7 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline		
Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt, n (%)		
I–II		22 (15,7 %)
III–IV		118 (84,3 %)
Großvolumige Tumormasse (<i>bulky disease</i>), n (%)		
Ja		19 (13,6 %)
Nein		121 (86,4 %)
FLIPI-Risikoscore		
Niedrig (0–1)		22 (15,7 %)
Intermediär (2)		36 (25,7 %)
Hoch (3–5)		82 (58,6 %)
FL-Grad gemäß ICD-O-Klassifikation		
FL Grad 1		5 (3,6 %)
FL Grad 2		27 (19,3 %)
FL Grad 1–2		62 (44,3 %)
FL Grad 3a		45 (32,1 %)
Andere		1 (0,7 %)

Charakteristikum	Studie	ELM-2
	Relevante Kohorte ¹	r/r FL nach ≥ 2 systemischen Therapielinien Odronextamab 160 mg FAS: N = 140
POD24		
	Ja	70 (50,0 %)
	Nein	70 (50,0 %)
Vortherapiebezogene Charakteristika		
Vorherige lymphomgerichtete systemische Therapie, n (%)		
	Ja	140 (100 %)
	Nein	0
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien, n (%)		
	Mittelwert (SD)	3,3 (1,68)
	Median (Min; Max)	3,0 (2; 13)
r/r-Status bei Studieneintritt, n (%)		
	Refraktär	102 (72,9 %)
	Rezidiert	37 (26,4 %)
r/r-Status bezüglich letzter Vortherapie, n (%)		
	Refraktär	102 (72,9 %)
	Rezidiert	37 (26,4 %)
Refraktär auf beliebige systemische Vortherapie (in beliebiger Linie), n (%)		
	Ja	118 (84,3 %)
	Nein	22 (15,7 %)
Primär refraktär auf Erstlinienbehandlung, n (%)		
	Ja	64 (45,7 %)
	Nein	76 (54,3 %)
Vorherige Behandlung mit anti-CD20-Antikörper		
	Ja	140 (100 %)
	Nein	0
Vorherige Behandlung mit Alkylans, n (%)		
	Ja	140 (100 %)
	Nein	0
Vorherige Behandlung mit PI3K-Inhibitor, n (%)		
	Ja	18 (12,9 %)
	Nein	122 (87,1 %)

Charakteristikum	Studie	ELM-2
	Relevante Kohorte ¹	r/r FL nach ≥ 2 systemischen Therapielinien Odronextamab 160 mg FAS: N = 140
Vorherige Behandlung mit R² (Rituximab + Lenalidomid), n (%)		
	Ja	20 (14,3 %)
	Nein	120 (85,7 %)
Refraktär auf anti-CD20-Antikörper (in beliebiger Therapielinie), n (%)		
	Ja	104 (74,3 %)
	Nein	36 (25,7 %)
Refraktär auf Alkylans (in beliebiger Therapielinie), n (%)		
	Ja	60 (42,9 %)
	Nein	80 (57,1 %)
Doppelt refraktär auf anti-CD20-Antikörper und Alkylans (in beliebiger Therapielinie), n (%)		
	Ja	57 (40,7 %)
	Nein	83 (59,3 %)
Vorherige autologe Stammzelltransplantation		
	Ja	40 (28,6 %)
	Nein	100 (71,4 %)
Vorherige lymphomgerichtete Strahlentherapie		
	Ja	23 (16,4 %)
	Nein	117 (83,6 %)
Vorheriger lymphomgerichteter chirurgischer Eingriff		
	Ja	22 (15,7 %)
	Nein	118 (84,3 %)
1) Siehe Text für Details zum Studiendesign und zu den für die vorliegende Fragestellung relevanten Kohorten. CAR: chimeric antigen receptor; CD: cluster of differentiation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; FL: follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology; Max: Maximum; Min: Minimum; POD24: progress of disease within 24 months; r/r: rezidiert oder refraktär; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; SD: Standardabweichung.		

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.

Studiendesign und für die vorliegende Fragestellung relevante Studienkohorte

Zentrales Ziel der Studie ELM-2 ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Odronextamab als intravenöse Infusion bei Patienten mit verschiedenen Entitäten eines B-Zell-NHL (FL Grad 1–3a, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL], Mantelzelllymphom [MCL], Marginalzonenlymphom [MZL] und weitere).

Hierzu umfasst die offene, unkontrollierte, internationale, multizentrische Phase-II-Studie fünf unabhängige indikationsspezifische Kohorten von Patienten mit verschiedenen Entitäten eines r/r B-Zell-NHL. Hierunter ist auch eine Kohorte von Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien, die der vorliegenden Fragestellung entspricht.

Diese relevante FL-Kohorte wird den folgenden Abschnitten im Hinblick auf die jeweilige Patientenpopulation, die Intervention sowie auf weitere Details der Studiendurchführung und -auswertung näher charakterisiert (zusammengefasst in Tabelle 4-34, Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36). Alle Angaben beziehen sich dabei auf die relevante Kohorte. Darüberhinausgehende Informationen zur Methodik der Studie finden sich in Anhang 4-E.

Patientenpopulation

Zentrale Ein- und Ausschlusskriterien

In die hier relevante Kohorte der Studie ELM-2 wurden erwachsene Patienten mit r/r FL (Grad 1–3a) nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemäß prüfärztlicher Einschätzung eine systemische lymphomgerichtete Therapie benötigten und für die entsprechend dem klinischen Behandlungsstandard keine Therapieoption mit etabliertem klinischem Nutzen verfügbar war.

Die zentralen Einschlusskriterien von ELM-2 sind im Folgenden zusammengefasst:

- Behandlungsbedürftige r/r FL der Grade 1–3a mit bestätigter Diagnose gemäß zentraler histopathologischer Untersuchung. Patienten mit FL Grad 3b waren von dieser Kohorte ausgeschlossen.
- Rezidiv nach oder Refraktärität auf mindestens zwei vorangegangene systemische Therapielinien, darunter ein anti-CD20-Antikörper und ein Alkylans. Zudem mussten die Patienten eine Kombinationsbehandlung aus Rituximab und Lenalidomid erhalten haben oder gemäß prüfärztlicher Einschätzung nicht für diese Behandlung geeignet gewesen sein. Refraktärität war definiert als fehlendes Therapieansprechen (progressive oder stabile Erkrankung) oder Entwicklung eines Rezidivs innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Behandlung.

- Vorliegen mindestens einer bi-dimensional messbaren Läsion mit einer längsten Ausdehnung von mindestens 1,5 cm, gemessen mittels Computertomografie oder Magnetresonanztomografie.
- Alter > 18 Jahre.
- ECOG-Status ≤ 1 .
- Adäquate Knochenmarks- und Leberfunktion.

Patienten mit vorheriger CAR-T-Zelltherapie, vorheriger allogener Stammzelltransplantation, vorheriger Behandlung mit einem anderen bispezifischen anti-CD20×anti-CD3 Antikörper oder mit Beteiligung des Zentralnervensystems waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien betreffen in erster Linie Aspekte, die die Patientensicherheit gefährden oder die Beurteilung des Therapieeffekts behindern könnten (z. B. bekannte schwere Allergien auf ähnliche Präparate, bekannte bedeutsame aktive Infektionen, gleichzeitig bestehende andere bedeutsame Erkrankungen, Schwangerschaft, kürzliche Behandlung mit anderen lymphomgerichteten oder investigativen Therapien etc.).

Wichtige Patientencharakteristika

Zentrale Patientencharakteristika zu Baseline sind in Tabelle 4-36 auf Basis des FAS (*full analysis set*) des primären Datenschnitts dargestellt (siehe unten Abschnitte zu Datenschnitten und Auswertungspopulationen). Diese umfassen demografische, krankheitsspezifische und vorthherapiebezogene Charakteristika.

Von den Patienten in ELM-2 mit r/r FL waren 52,9 % männlich und 47,1 % weiblich. Das mittlere Alter lag bei 59,9 Jahren und das mediane Alter bei 60,5 Jahren; 38,6 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre und 9,3 % ≥ 75 Jahre alt. Die Patienten waren überwiegend weiß (57,1 %), asiatischer Abstammung waren 32,1 %. Die Mehrheit der Patienten (85,7 %) war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, für 11,4 % war die Ethnie nicht berichtet. Die Patienten stammten mehrheitlich aus Europa (50,7 %); aus der Region Asien-Pazifik stammten 37,1 % und aus Nordamerika 12,1 % der Patienten. Die Patienten wiesen zu Baseline zu etwa gleichen Teilen einen ECOG-Status von 0 (52,1 %) bzw. 1 (47,1 %) auf. Ein Patient (0,7 %) war fälschlicherweise trotz ECOG-Status 2 in die Studie eingeschlossen worden.

Ein FL der Grade 1, 2 und 3a war für 3,6 %, 19,3 % bzw. 32,1 % der Patienten dokumentiert und ein FL Grad 1–2 für 44,3 % der Patienten. Ein Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt von III oder IV hatten 84,3 % der Patienten. Bei 13,6 % der Patienten lag eine großvolumige Tumormasse (*bulky disease*) vor. Einen intermediären FLIPI-Risikoscore (FLIPI-Score von 2) wiesen 25,7 % der Patienten auf; weitere 58,6 % einen hohen FLIPI-Risikoscore (FLIPI-Score 3–5). Die Hälfte der Patienten (50,0 %) hatte POD24, d. h. einen Krankheitsrückfall nach weniger als 24 Monaten.

Alle Patienten hatten mindestens 2 und bis zu 13 vorherige Linien einer systemischen Therapie erhalten. Der Median lag bei 3 Vorthapien, der Mittelwert bei 3,3 Vorthapien. Gemäß den Einschlusskriterien waren alle Patienten mit einem anti-CD20-Antikörper und einem Alkylans vorbehandelt. Eine Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid hatten 14,3 % der

Patienten bereits erhalten. Die Mehrheit der Patienten (84,3 %) wies eine refraktäre Erkrankung auf, wobei u. a. 72,9 % refraktär auf die letzte vorangegangene Therapielinie waren, 45,7 % primär refraktär auf die Erstlinienbehandlung, 74,3 % refraktär auf einen anti-CD20-Antikörper und 40,7 % doppelt refraktär sowohl auf einen anti-CD20-Antikörper als auch auf ein Alkylans. Bei 28,6 % der Patienten war bereits eine autologe Transplantation hämatopoietischer Stammzellen durchgeführt worden. Eine CAR-T-Zelltherapie hatte entsprechend den Einschlusskriterien kein Patient als Vortherapie erhalten.

Zusammengefasst handelt es sich bei der Studienpopulationen von ELM-2 um ein stark vortherapiertes, oft therapierefraktäres Patientenkollektiv mit häufigem Vorliegen verschiedener Risikofaktoren und einer entsprechend schlechten weiteren Prognose.

Intervention

In Studie ELM-2 wurde Odronextamab für die Patienten mit r/r FL als Monotherapie mit einer Zieldosis von 80 mg angewendet. Die Dosierung von Odronextamab ist in Tabelle 4-35 zusammengefasst.

Odronextamab wurde in drei 21-tägigen Zyklen (Zyklen 2 bis 4) wöchentlich in einer Dosierung von 80 mg als intravenöse Infusion verabreicht. Vor der ersten Gabe der vollen 80-mg-Dosis wurde in einem 21-tägigen Dosissteigerungszyklus (Zyklus 1) die verabreichte Dosis von Odronextamab über mehrere Infusionen hinweg schrittweise gesteigert (siehe unten). Beginnend eine Woche nach Abschluss des letzten Zyklus (Zyklus 4) wurde als Erhaltungsdosis 160 mg Odronextamab alle zwei Wochen verabreicht. Im Falle eines über neun Monate hinweg anhaltenden vollständigen Ansprechens konnte die Erhaltungsdosis auf 160 mg alle vier Wochen umgestellt werden. Auf diese vierwöchentliche Gabe wechselten 45 der 53 dafür infrage kommenden Patienten (bezogen auf den aktuellen Datenschnitt). Die Behandlung mit Odronextamab wurde bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten eines anderen protokollspezifizierten Grundes für einen Behandlungsabbruch (z. B. Gefährdung der Patientensicherheit [schwere allergische Reaktion, schwere unkontrollierte opportunistische Infektion etc.], Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung) fortgesetzt.

Gemäß dem ursprünglichen Studienprotokoll erfolgte die Dosissteigerung (Zyklus 1) zunächst gemäß dem „1/20“-Dosissteigerungsschema, bei dem die Patienten 1 mg Odronextamab in der ersten Woche (aufgeteilt auf zwei 0,5-mg-Dosen an Tag 1 und Tag 2), 20 mg Odronextamab in der zweiten Woche (aufgeteilt auf zwei 10-mg-Dosen an Tag 1 und Tag 2 von Woche 2) und die erste volle 80-mg-Dosis am ersten Tag von Woche 3 erhielten. Aufgrund von Bedenken hinsichtlich möglicherweise erhöhter Raten schwerer CRS-Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit Mantelzelllymphom, wurde auf Ersuchen der FDA *U.S. Food and Drug Administration*) mit dem globalen Protokoll-Amendment 4 das Dosissteigerungsschema auf das „0,7/4/20“-Schema umgestellt und weitere prophylaktische Maßnahmen zur Minimierung des Risikos schwere CRS-Ereignisse eingeführt. Die ab diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten erhielten daher gemäß dem 0,7/4/20-Schema in der ersten Woche 0,7 mg Odronextamab (aufgeteilt auf 0,2 mg an Tag 1 und 0,5 mg an Tag 2), in der zweiten Woche 4 mg Odronextamab (aufgeteilt auf zwei 2-mg-Dosen an Tag 1 und Tag 2 von Woche 2) und

in der dritten Woche 20 mg Odronextamab (aufgeteilt auf zwei 10-mg-Dosen an Tag 1 und Tag 2 von Woche 3). Die erste volle 80-mg-Dosis wurde an Tag 1 der vierten Woche, d. h. dem ersten Tag von Zyklus 2, verabreicht.

Zur Minimierung des Risikos von CRS- und IRR-Ereignissen, die mit dem T-Zell-rekrutierenden Wirkmechanismus von Odronextamab assoziiert sein können, war zudem, insbesondere vor den ersten Infusionen von Odronextamab, eine Prämedikation mit Dexamethason (oder äquivalenten Glucocorticoiden wie Prednison oder Prednisolon), Diphenhydramin (oder äquivalentem Antihistaminikum) und Acetaminophen vorgeschrieben (siehe hierzu die Angaben in der Fachinformation von Odronextamab [5]). Aufgrund der B-Zell-depletierenden Wirkung von Odronextamab war weitere prophylaktische Medikation zur Senkung des Infektionsrisikos für bestimmte Patientengruppen gemäß dem jeweiligen Risiko empfohlen.

Entsprechend der Anwendung und Zulassung von Odronextamab als Monotherapie war in den Studien keine gleichzeitige weitere gegen die maligne Erkrankung gerichtete Therapie erlaubt. Sonstige Begleitbehandlungen waren nach ärztlicher Maßgabe erlaubt, sofern hierdurch keine Beeinträchtigung der Bewertung des Behandlungseffekts zu erwarten war.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate gemäß den objektiven, international anerkannten Lugano-Kriterien [12], zentral beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungskomitee.

Im Hinblick auf das Tumoransprechen waren neben der Gesamtansprechrate auch die Raten des vollständigen und des partiellen Ansprechens sowie die Dauer des Ansprechens bzw. die Dauer des vollständigen Ansprechens wichtige sekundäre Endpunkte. Zusätzlich wurden die Zeit bis zum Ansprechen und die Zeit bis zur nächsten tumorgerichteten Therapie untersucht. Weitere wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Dauer des Gesamtüberlebens und die Dauer des progressionsfreien Überlebens.

Zur Untersuchung der Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Odronextamab dienten die Erfassung unerwünschter Ereignisse und weitere körperliche und Laboruntersuchungen.

Zudem wurde die Lebensqualität der Patienten anhand dreier patientenberichteter Fragebögen erhoben, des generischen EQ-5D, des krebspezifischen EORTC QLQ-C30 und des teilweise lymphomspezifischen FACT-Lym.

Eine ausführliche Beschreibung der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen, einschließlich einer Diskussion der Patientenrelevanz der Endpunkte, findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte sind in den entsprechenden Unterabschnitten von Abschnitt 4.1.1.1.1.1 aufgeführt.

Datenschnitte

Als erster Datenschnitt der Studie ELM-2 wird im vorliegenden Dossier der Datenschnitt vom 31. Januar 2023 dargestellt. Dieser umfasst für die hier relevante FL-Kohorte die Ergebnisse der präspezifizierten primären Wirksamkeitsanalyse, die zu dem Zeitpunkt vorgesehen war, an dem 80 Patienten die Endpunkterhebung nach 52 Wochen abgeschlossen oder die Studienteilnahme vorzeitig beendet hatten. Dieser Datenschnitt entspricht zugleich dem Datenschnitt der für die DLBCL-Kohorte präspezifizierten primären Wirksamkeitsanalyse, die für den Zeitpunkt vorgesehen war, an dem alle Patienten der Auswertungspopulation die Endpunkterhebung nach 36 Wochen abgeschlossen oder die Studienteilnahme vorzeitig beendet hatten. Der Datenschnitt ist daher für beide Indikationen gemeinsam in Form eines vollständigen Studienberichts aufgearbeitet [30] und ist die Basis für die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Odronextamab aus der Studie ELM-2, die der EMA mit dem initialen Zulassungsantrag übermittelt wurden [32, 33]. Für beide Indikationen war die globale Rekrutierung abgeschlossen.

Für die Studie wurden zudem im Zulassungsprozess von der EMA im Rahmen der *CHMP Day 120 List of Questions* zusätzliche aktualisierte Analysen angefordert. Zu diesem Zweck wurde zu einem zusätzlichen Datenschnitt am 20. Oktober 2023 eine vollständige Neuauswertung der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, die sowohl hinsichtlich Auswertungspopulation als auch Methodik der primären Analyse entspricht. Diese Auswertungen werden daher im vorliegenden Dossier dargestellt. Hingegen fand zum aktuellen Datenschnitt keine umfassende Neuauswertung der Sicherheitsendpunkte statt. Die verfügbaren aktualisierten Analysen zu Sicherheitsendpunkten beziehen sich überwiegend auf eine vom primären Datenschnitt abweichende Auswertungspopulation (EAS statt SAF; zur Definition siehe folgenden Abschnitt zu Auswertungspopulationen) und werden daher nicht dargestellt. Patientenberichtete Endpunkte wurden zum aktuellen Datenschnitt nicht erneut ausgewertet. Die Auswertungen zum aktuellen Datenschnitt wurden nicht in Form eines Studienberichts aufgearbeitet; vollständige Informationen zu Ergebnissen und Methodik sind für die dargestellten Analysen aber aus den Quelldatentabellen verfügbar. Zulassungsbegründend waren sowohl Daten zu diesem aktuellen Datenschnitt als auch Daten zum primären Datenschnitt [3].

Auswertungspopulationen

Das FAS (*full analysis set*) umfasst gemäß Definition in der Studie ELM-2 alle eingeschlossenen Patienten, denen mindestens einmal Odronextamab, unabhängig von der Dosierung, verabreicht wurde.

Somit entspricht das FAS dem SAF (*safety analysis set*), das als Grundlage für die Auswertung von Sicherheitsendpunkten definiert war.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität waren auf Basis des FAS definiert.

Alle sonstigen Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis des EAS (*efficacy analysis set*) ausgewertet. Dieses umfasst alle Patienten des FAS, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes bereits die Möglichkeit zur Erhebung des Tumoransprechens nach 12 Wochen

hatten. Hierzu mussten Patienten entweder die Behandlung mit Odronextamab mehr als 91 Tage vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts begonnen haben oder die Behandlung zwischen 77 und 91 Tagen vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts begonnen haben, sofern zudem eines der folgenden Ereignisse in diesem Zeitraum stattfand: Erhebung des Tumoransprechens, Tod, Beendigung der Studienteilnahme, Behandlungsabbruch aufgrund einer Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligungserklärung, *Loss-To-Follow-Up*.

Ein weiterer Unterschied zwischen dem FAS und dem EAS besteht darin, dass nur Patienten aus der globalen Kohorte Teil der präspezifizierten primären Wirksamkeitsanalyse und demnach auch Teil des EAS sind. Patienten des FAS, die im Rahmen von Japan- bzw. China-spezifischen Extensionskohorten (mit dem Ziel der Erfüllung spezifischer regulatorischer Anforderungen in diesen Ländern) in die Studie eingeschlossen wurden (Protokoll-Amendment 5), waren von der EAS ausgeschlossen. In der hier relevanten FL-Kohorte von ELM-2 betrifft dies 12 Patienten.

In der folgenden Tabelle 4-37 sind die Patientenzahlen der obigen Auswertungspopulationen zu den beiden Datenschnitten zusammengefasst.

Tabelle 4-37: Auswertungspopulationen der Studie ELM-2

Datenschnitt von ELM-2	Anzahl an Patienten		
	FAS	SAF	EAS
Primärer Datenschnitt vom 31.01.2023	140	140	128
Aktueller Datenschnitt vom 20.10.2023	140	140	128
EAS: <i>efficacy analysis set</i> ; FAS: <i>full analysis set</i> ; SAF: <i>safety analysis set</i> .			

Wie oben im Abschnitt zur Intervention beschrieben, wurden die Patienten gemäß zwei verschiedenen Schemata zur Dosissteigerung vor Erhalt der ersten vollen 80-mg-Dosis von Odronextamab behandelt. Ein Unterschied zwischen den beiden Schemata war vornehmlich während der Dosissteigerungsphase im Hinblick auf das Auftreten spezifischer unerwünschter Ereignisse zu erwarten, zu deren Verringerung das angepasste Dosissteigerungsschema eingeführt wurde. Daher werden Auswertungen zu diesen spezifischen Ereignissen – CRS, IRR und TLS – nicht nur auf Basis des SAF, sondern auch separat nach Dosissteigerungsschema dargestellt. Hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit von Odronextamab war, u. a. aufgrund der identischen Zieldosis, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Schemata zu erwarten. Um eine umfassende Beurteilung zu ermöglichen, werden dennoch auch Auswertungen zu Wirksamkeitsendpunkten nicht nur für das gesamte EAS, sondern zusätzlich auch separat nach Dosissteigerungsschema dargestellt. Die Patientencharakteristika waren zwischen den Patientengruppen mit den beiden unterschiedlichen Dosissteigerungsschemata weitgehend vergleichbar, auch wenn bei einzelnen Merkmalen gewisse numerische Unterschiede bestehen.

Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer

Wie im obigen Abschnitt zur Intervention beschrieben erfolgte die Behandlung mit Odronextamab bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintreten eines anderen protokoll-spezifizierten Grunds für einen Behandlungsabbruch. An die Behandlungsphase schloss sich eine *Safety-Follow-Up*-Phase an, bestehend aus drei Visiten vier, acht und zwölf Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis von Odronextamab. Für Patienten, die ihre Behandlung mit Odronextamab aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Beginn einer nicht protokollkonformen lymphomgerichteten Therapie oder Rücknahme der Einwilligungserklärung beendeten, folgte eine erweiterte *Follow-Up-Phase* mit Visiten alle zwölf Wochen, bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, des Todes, des Beginns einer nicht protokollkonformen lymphomgerichteten Therapie oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung. Nach der *Safety-Follow-Up-Phase* und, sofern zutreffend, der erweiterten *Follow-Up-Phase* wurde das Überleben der Patienten weiterhin in zwölfwöchentlichen Intervallen nachverfolgt, bis zum Zeitpunkt des Todes, des *Loss-To-Follow-Up* oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Für das FAS der Studie ELM-2 (N = 140) war die mediane Dauer der Odronextamab-Exposition zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (vgl. oben) 31,14 Wochen (Spanne: 0,4 bis 157,0 Wochen), die mittlere Expositionsdauer betrug 39,01 Wochen (Standardabweichung: 33,290 Wochen). Unter Behandlung mit Odronextamab waren noch 51 Patienten (36,4 %). Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts lag die mediane Expositionsdauer für das EAS (N = 128) bei 42,86 Wochen (Spanne: 0,4 bis 195,7 Wochen), die mittlere Expositionsdauer betrug 50,85 Wochen (Standardabweichung: 42,208 Wochen). Unter Behandlung mit Odronextamab standen noch 29 Patienten (22,7 %).

Die mediane *Follow-Up*-Dauer für das EAS (N = 128) betrug zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts 26,60 Monate (Spanne: 6,2 bis 37,5 Monate), die mittlere *Follow-Up*-Dauer 20,90 Monate (Standardabweichung: 10,558 Monate). Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts lag die mediane *Follow-Up*-Dauer bei 35,20 Monaten (Spanne: 14,8 bis 46,1 Monate) und die mittlere *Follow-Up*-Dauer bei 29,51 Monaten (Standardabweichung: 10,558 Monate).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien ELM-2 lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der verabreichten Dosierungen sowie der Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Phase-II-Studie ELM-2 wurde multizentrisch und weltweit, einschließlich Zentren in Deutschland und vieler Zentren in westlichen Industrienationen, deren medizinische Versorgungsstrukturen mit denen in Deutschland vergleichbar sind, durchgeführt. Bezogen auf das FAS lag der Anteil an Patienten aus Europa und Nordamerika bei 62,8 %. Patienten, die im Rahmen von Japan- bzw. China-spezifischen Extensionskohorten (mit dem Ziel der Erfüllung spezifischer regulatorischer Anforderungen in diesen Ländern) in die Studie eingeschlossen wurden, waren nicht Teil der präspezifizierten primären Wirksamkeitsanalyse auf Basis des EAS.

Wie in Abschnitt 3.6 in Modul 3 B ausführlich dargestellt, lag der Gesamtanteil an Patienten, die über beide zulassungsbegründende Studien ELM-1 und ELM-2 hinweg an deutschen Prüfbzentren eingeschlossen wurden (bezogen auf alle B-Zell-NHL-Kohorten), bei ca. 5,57 %; bezogen auf Patienten mit r/r FL lag dieser Anteil bei 5,56 %.

Der Anteil an Männern am FAS lag bei 52,9 % und das mediane Alter bei 60,5 Jahren. Diese Patientencharakteristika entsprechen den epidemiologischen Daten zum FL in Deutschland, bei dem Männer und Frauen vergleichbar häufig betroffen sind und das mittlere Erkrankungsalter bei ca. 60–65 Jahren liegt, mit einer breiten Altersverteilung [14].

Die Vortherapien decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab und entsprechen einer leitliniengerechten Therapie des behandlungsbedürftigen FL. Insbesondere hatten alle Patienten bereits eine Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper erhalten, entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie.

Auch aus den durchgeführten Subgruppenanalysen (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.2) ergeben sich keine Hinweise auf relevante Effektmodifikationen, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext haben könnten.

Insgesamt ist aufgrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der demografischen, krankheits-spezifischen und vorthherapiebezogenen Charakteristika der Studienpopulation und der Zielpopulation in Deutschland von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELM-2	nein	nein	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 handelt es sich um offene, einarmige Studie. Somit erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung. Es wurden jedoch Maßnahmen zur Minimierung des sich daraus ergebenden Verzerrungspotenzials getroffen. Insbesondere

erfolgte die Bewertung des Tumoransprechens zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee nach definierten, objektiven Parametern und gemäß international etablierten Kriterien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Grundsätzlich muss jedoch bei einem einarmigen Studiendesign von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch auf Endpunktebene ausgegangen werden.

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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamt- überleben	Tumor- ansprechen	Progressions- freies Überleben	Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS	Nebenwirkungen/ Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse
ELM-2	ja	ja	ja	ja	ja
FACT-LymS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale</i> .					

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – 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 4-40: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELM-2	Dargestellte Analysen • Gesamtrate an Todesfällen: Anteil an Patienten, die im Erhebungszeitraum verstarben. • Dauer des OS: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, einschließlich des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des Gesamtüberlebens, der Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen) und des Kaplan-Meier-Plots Definition und Erhebung des Endpunkts Berücksichtigt wurden alle Todesfälle jeglicher Ursache, die im Zeitraum ab der ersten Gabe von Odronextamab bis zum jeweiligen Datenschnitt auftraten. Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Todesfall erfasst war, wurden für die Analyse der Dauer des OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie gesichert noch am Leben waren. Das Überleben der Patienten wurde über das Ende des regulären <i>Follow-Ups</i> für Wirksamkeitsendpunkte (vgl. z. B. Angaben zum Endpunkt Tumoransprechen in Tabelle 4-44) hinaus alle 12 Wochen erhoben, bis zum Tod, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung des Patienten oder zum <i>Loss-To-Follow-Up</i>. Datenschnitt(e) Die Analysen zum Gesamtüberleben werden zu folgenden Datenschnitten dargestellt (vgl. auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1): • Primärer Datenschnitt vom 31.01.2023 • Aktueller Datenschnitt vom 20.10.2023 Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen wurden auf Grundlage des EAS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Wie oben beschrieben wurden Patienten, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Todesfall erfasst war, für die Analyse der Dauer des OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie gesichert noch am Leben waren.
EAS: <i>efficacy analysis set</i> ; OS: Gesamtüberleben.	

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELM-2	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: <i>Intention to treat</i> .						

Bei der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Das Überleben bzw. Versterben von Patienten ist jedoch ein objektiver Parameter, sodass hinsichtlich der Erhebung des OS keine maßgeblichen Verzerrungen zu erwarten sind.

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.

Primärer Datenschnitt

Tabelle 4-42: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Gesamtüberleben (OS)			
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	23 (33,8 %)	6 (10,0 %)	29 (22,7 %)
Zensiert, n (%)	45 (66,2 %)	54 (90,0 %)	99 (77,3 %)
Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI]¹	NR [27,5; NE]	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]¹			
3 Monate	94,1 [85,1; 97,8]	94,9 [85,0; 98,3]	94,4 [88,7; 97,3]
6 Monate	89,7 [79,6; 94,9]	89,4 [77,8; 95,1]	89,5 [82,6; 93,8]
9 Monate	88,2 [77,7; 93,9]	89,4 [77,8; 95,1]	88,5 [81,4; 93,1]
12 Monate	85,1 [74,1; 91,7]	89,4 [77,8; 95,1]	86,1 [78,2; 91,3]

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
15 Monate	82,1 [70,6; 89,4]	89,4 [77,8; 95,1]	83,2 [74,3; 89,3]
18 Monate	75,6 [63,2; 84,3]	NE [NE; NE]	76,9 [66,2; 84,5]
21 Monate	68,9 [55,9; 78,7]	NE [NE; NE]	70,0 [58,2; 79,1]
24 Monate	67,1 [54,0; 77,2]	NE [NE; NE]	68,2 [56,1; 77,6]
27 Monate	64,9 [51,5; 75,4]	NE [NE; NE]	66,0 [53,4; 75,9]
30 Monate	62,3 [48,4; 73,4]	NE [NE; NE]	63,3 [50,1; 73,9]
33 Monate	62,3 [48,4; 73,4]	NE [NE; NE]	63,3 [50,1; 73,9]
36 Monate	62,3 [48,4; 73,4]	NE [NE; NE]	63,3 [50,1; 73,9]
39 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.
KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.



Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt
OS: Gesamtüberleben.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren 29 der 128 Patienten (22,7 %) im EAS verstorben. Die mediane Dauer des OS war noch nicht erreicht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12 Monate nach Baseline betrug 86,1 % (95-%-KI: [78,2 %; 91,3 %]) und 24 Monate nach Baseline 68,2 % [56,1 %; 77,6 %].

Die Ergebnisse zum OS waren konsistent zwischen den Patienten, die Odronextamab gemäß dem 1/20- bzw. dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten.

Aktueller Datenschnitt

Tabelle 4-43: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Gesamtüberleben (OS)			
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	27 (39,7 %)	10 (16,7 %)	37 (28,9 %)
Zensiert, n (%)	41 (60,3 %)	50 (83,3 %)	91 (71,1 %)
Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI]¹	NR [27,5; NE]	NR [NE; NE]	NR [32,4; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]¹			
3 Monate	94,1 [85,1; 97,8]	94,9 [85,0; 98,3]	94,4 [88,7; 97,3]
6 Monate	89,7 [79,6; 94,9]	89,5 [78,1; 95,1]	89,6 [82,7; 93,8]
9 Monate	88,2 [77,7; 93,9]	89,5 [78,1; 95,1]	88,7 [81,7; 93,2]
12 Monate	85,1 [74,1; 91,7]	87,5 [75,5; 93,9]	86,2 [78,7; 91,2]
15 Monate	82,1 [70,6; 89,4]	85,5 [73,0; 92,5]	83,5 [75,6; 89,1]
18 Monate	75,7 [63,4; 84,4]	83,0 [69,6; 90,8]	78,5 [69,7; 85,0]
21 Monate	69,1 [56,3; 78,9]	76,6 [56,9; 88,2]	71,8 [61,7; 79,6]
24 Monate	67,5 [54,5; 77,5]	76,6 [56,9; 88,2]	70,1 [59,7; 78,3]
27 Monate	63,9 [50,7; 74,4]	NE [NE; NE]	66,4 [55,2; 75,4]
30 Monate	62,1 [48,9; 72,9]	NE [NE; NE]	64,6 [53,1; 73,9]
33 Monate	58,4 [45,0; 69,6]	NE [NE; NE]	60,7 [48,7; 70,8]
36 Monate	58,4 [45,0; 69,6]	NE [NE; NE]	60,7 [48,7; 70,8]
39 Monate	58,4 [45,0; 69,6]	NE [NE; NE]	60,7 [48,7; 70,8]
42 Monate	51,9 [34,7; 66,6]	NE [NE; NE]	54,0 [37,0; 68,2]
45 Monate	51,9 [34,7; 66,6]	NE [NE; NE]	54,0 [37,0; 68,2]
48 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.			

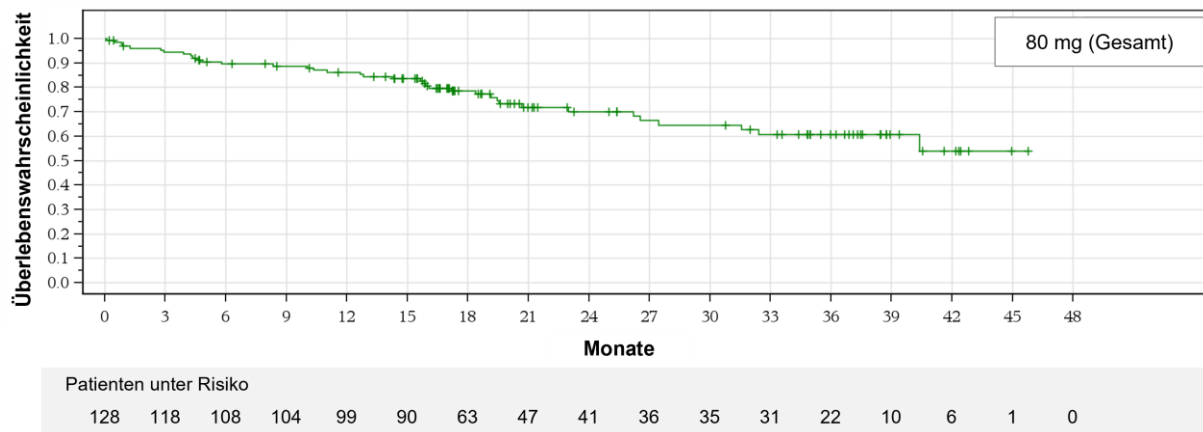


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt OS: Gesamtüberleben.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts waren 37 der 128 Patienten (28,9 %) im EAS verstorben. Die mediane Dauer des OS war noch nicht erreicht (95-%-KI: [32,4 Monate; NE]). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 12 Monate nach Baseline betrug 86,2 % [78,7 %; 91,2 %] und 24 Monate nach Baseline 70,1 % [59,7 %; 78,3 %].

Die Ergebnisse zum OS waren konsistent zwischen den Patienten, die Odronextamab gemäß dem 1/20- bzw. dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten.

Fazit zum OS

Für Patienten mit r/r FL zeigte sich in Studie ELM-2 eine gute Wirksamkeit von Odronextamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des OS. Auch zum aktuellen Datenschnitt war die mediane Dauer des OS noch nicht erreicht, mit einer unteren Grenze des 95-%-KI von 32,4 Monaten. Die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten 12 Monate bzw. 24 Monate nach Baseline waren 86,2 % [78,7 %; 91,2 %] bzw. 70,1 % [59,7 %; 78,3 %].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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

4.3.2.3.3.1.2 Endpunkt 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 4-44: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELM-2	Dargestellte Analysen • Raten des BOR: Anteile an Patienten mit CR, PR, StD, PD als bestem erreichten Ansprechen; einschließlich ORR und CRR • DOR: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer des Ansprechens, einschließlich der Anteile an Patienten mit Progression oder Tod, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des Ansprechens und des Kaplan-Meier-Plots • DOCR: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer des vollständigen Ansprechens, einschließlich der Anteile an Patienten mit Progression oder Tod, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des vollständigen Ansprechens und des Kaplan-Meier-Plots Für die obigen Analysen wurde jeweils die zentrale IRC-Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen werden analoge Auswertungen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens ergänzend dargestellt (für DOR und DOCR ohne Darstellung des Kaplan-Meier-Plots). Definition und Erhebung des Endpunkts BOR war definiert als bestes dokumentiertes Ansprechen im Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn mit Odronextamab und dokumentierter Krankheitsprogression (d. h. alle verfügbaren Erhebungen des Ansprechens in diesem Zeitraum gehen in die Bestimmung des BOR ein). Hierbei erfolgte die Beurteilung sowohl des Krankheitsansprechens als auch einer möglichen Progression zentral durch das IRC und gemäß den Lugano-Kriterien [12]. Mögliche Ausprägungen des Ansprechens waren entsprechend CR, PR, StD oder PD. ORR war definiert als Anteil an Patienten mit einem BOR von CR oder PR; CRR als Anteil an Patienten mit einem BOR von CR. Die DOR wurde nur für Patienten mit dokumentiertem Ansprechen, d. h. mit einem BOR von CR oder PR, ausgewertet. Die DOR war definiert als Dauer vom Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß Lugano-Kriterien auf Basis der IRC-Beurteilung oder zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintritt). Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis von PD oder Tod erfasst war, wurden für die Analyse der DOR zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens vor/am Tag des Datenschnitts zensiert. Die DOCR wurde nur für Patienten mit dokumentiertem vollständigem Ansprechen, d. h. mit einem BOR von CR, ausgewertet. Die DOCR war definiert als Dauer vom Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation des vollständigen Ansprechens bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß Lugano-Kriterien auf Basis der IRC-Beurteilung oder zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintritt). Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis von PD oder Tod erfasst war, wurden für die Analyse der DOCR zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens vor/am Tag des Datenschnitts zensiert. Als Grundlage der Beurteilung des Ansprechens gemäß den Lugano-Kriterien dienten regelmäßige radiografische Untersuchungen des Hals-, Brust-, Abdominal- und Beckenbereichs sowie weiterer bekannter von der Erkrankung betroffener Körperregionen: In ELM-2 waren CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel (sofern nicht kontraindiziert) von diagnostischer Qualität oder MRT-Untersuchungen zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: zum Screening, zu Woche 12 (± 7 Tage), anschließend alle acht Wochen bis Woche 52 (± 7 Tage) und im zweiten Jahr alle 12 Wochen bis Woche 100 (± 7 Tage); außerdem – beginnend 12 Wochen

nach Verabreichung der letzten Odronextamab-Dosis – viermal im Abstand von 12 Wochen (zu *Safety-Follow-Up-Visite 3* und *Extended-Follow-Up-Visiten 1 bis 3*) und schließlich alle 24 Wochen (± 14 Tage). Die CT-/MRT-Untersuchungen sollten bis zur Krankheitsprogression oder zum Beginn einer nicht protokollkonformen lymphomgerichteten Therapie erfolgen. Zusätzliche außerplanmäßige Untersuchungen sollten bei Verdacht auf Krankheitsprogression durchgeführt werden. Für jeden Patienten sollte im gesamten Studienverlauf die gleiche Messmethode zur Anwendung kommen. Im Falle von Dosisanpassungen oder -unterbrechungen war keine Änderung der obigen Erhebungszeitpunkte vorgesehen.

Sofern die FDG-PET-Untersuchung zu Screening ein positives Ergebnis lieferte, waren FDG-PET-Untersuchungen zu folgenden weiteren Zeitpunkten vorgesehen: Woche 12 (± 7 Tage), Woche 20 (± 7 Tage; falls zu Woche 12 kein CR beobachtet wurde), Woche 36 (± 7 Tage); anschließend jährlich, beginnend mit dem Ende von Jahr 2, zu einem Zeitpunkt, der mit der geplanten CT-/MRT-Untersuchung zusammenfällt. Eine FDG-PET-Untersuchung musste zudem bei Patienten mit FDG-avid Erkrankung zur Bestätigung des Ansprechens durchgeführt werden. Jegliches vermutetes CR sollte durch eine FDG-PET-Untersuchung bestätigt werden. Weiter außerplanmäßige FDG-PET-Untersuchungen waren im Falle einer mittels CT beobachteten klinischen Progression möglich. Außerplanmäßige FDG-PET-Daten, die im Rahmen der klinischen Versorgungspraxis gesammelt wurden, wurden ebenfalls erhoben.

Sofern ein Patient die Behandlung mit Odronextamab aus anderen Gründen als einer klinischen oder radiologischen Progression abbrach, war eine planmäßige Weiterführung der Erhebungen vorgesehen.

Datenschnitt(e)

Die Analysen zum Tumoransprechen werden zu folgenden Datenschnitten dargestellt (vgl. auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1):

- Primärer Datenschnitt vom 31.01.2023
- Aktueller Datenschnitt vom 20.10.2023

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Auswertungen wurden auf Grundlage des EAS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Imputation

Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Wie oben beschrieben wurden Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis von PD oder Tod erfasst war, für die Analyse der DOR bzw. der DOCR zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens vor/am Tag des Datenschnitts zensiert.

BOR: bestes erreichtes Ansprechen; CR: vollständiges Ansprechen; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; CT: Computertomografie; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EAS: *efficacy analysis set*; FDG-PET: ^{18}F -Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Gesamtansprechrate; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; StD: stabile Erkrankung.

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELM-2	–*	nein	nein	ja	ja	–*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: <i>Intention to treat</i> .						

Bei der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es wurden in der Studie jedoch gerade im Hinblick auf den zentralen Wirksamkeitsendpunkt Tumoransprechen Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials getroffen. Insbesondere wurde das Tumoransprechen zentral durch ein IRC nach definierten, objektiven Kriterien bewertet, sodass mögliche subjektive Einflüsse reduziert sind.

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.

Primärer Datenschnitt

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Bestes erreichtes Ansprechen (BOR) – IRC-Beurteilung			
Anteile an Patienten mit Ansprechen, n (%) [95%-KI] ¹			
ORR	57 (83,8 %) [72,9 %; 91,6 %]	45 (75,0 %) [62,1 %; 85,3 %]	102 (79,7 %) [71,7 %; 86,3 %]
CRR	52 (76,5 %) [64,6 %; 85,9 %]	40 (66,7 %) [53,3 %; 78,3 %]	92 (71,9 %) [63,2 %; 79,5 %]
PRR	5 (7,4 %) [(2,4 %; 16,3 %)]	5 (8,3 %) [2,8 %; 18,4 %]	10 (7,8 %) [3,8 %; 13,9 %]
Anteile an Patienten ohne Ansprechen, n (%)			
StD	6 (8,8 %)	3 (5,0 %)	9 (7,0 %)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
PD	1 (1,5 %)	4 (6,7 %)	5 (3,9 %)
NE	4 (5,9 %)	8 (13,3 %)	12 (9,4 %)
Dauer des Ansprechens (DOR) – IRC-Beurteilung			
N'	57	45	102
Ereignisrate, n/N' (%)	32/57 (56,1 %)	5/45 (11,1 %)	37/102 (36,3 %)
davon PD, n (%)	21 (36,8 %)	4 (8,9 %)	25 (24,5 %)
davon Tod, n (%)	11 (19,3 %)	1 (2,2 %)	12 (11,8 %)
Zensiert, n (%)	25 (43,9 %)	40 (88,9 %)	65 (63,7 %)
DOR (Monate), Median [95%-KI]²	20,5 [14,8; 26,0]	NR [NE; NE]	21,7 [16,8; 32,2]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) – IRC-Beurteilung			
N'	52	40	92
Ereignisrate, n/N' (%)	28/52 (53,8 %)	4/40 (10,0 %)	32/92 (34,8 %)
davon PD, n (%)	18 (34,6 %)	3 (7,5 %)	21 (22,8 %)
davon Tod, n (%)	10 (19,2 %)	1 (2,5 %)	11 (12,0 %)
Zensiert, n (%)	24 (46,2 %)	36 (90,0 %)	60 (65,2 %)
DOCR (Monate), Median [95%-KI]²	21,7 [16,4; 32,2]	NR [NE; NE]	22,6 [17,7; 32,2]
1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 2) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. BOR: bestes erreichtes Ansprechen; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PD: progressive Erkrankung; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; StD: stabile Erkrankung.			



Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der DOR – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

CR: vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; PR: partielles Ansprechen.

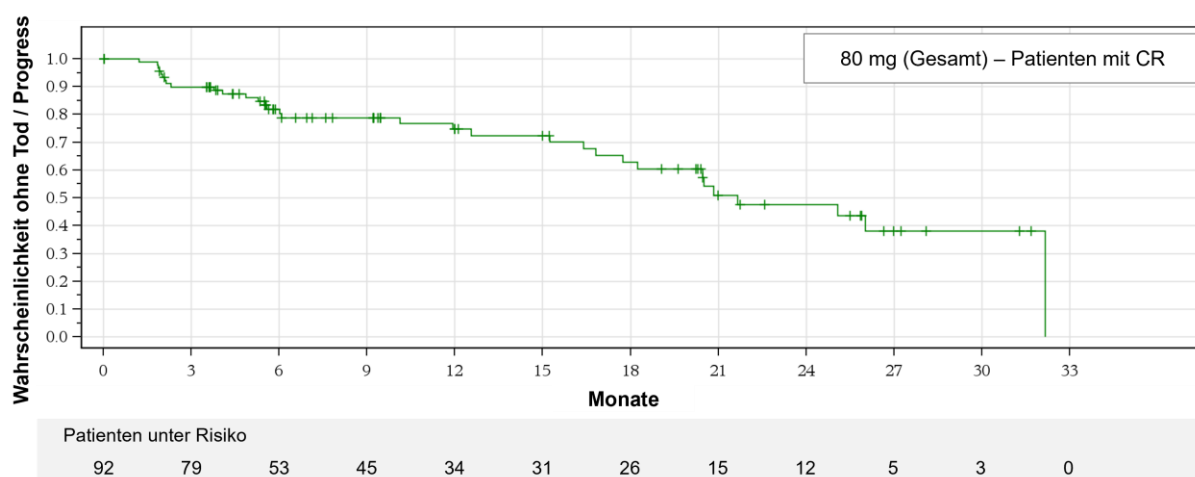


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der DOCR – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

CR: vollständiges Ansprechen; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Bestes erreichtes Ansprechen (BOR) – prüfärztliche Beurteilung			
Anteile an Patienten mit Ansprechen, n (%) [95%-KI] ¹			
ORR	56 (82,4 %) [71,2 %; 90,5 %]	48 (80,0 %) [67,7 %; 89,2 %]	104 (81,3 %) [73,4 %; 87,6 %]

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
CRR	51 (75,0 %) [63,0 %; 84,7 %]	41 (68,3 %) [55,0 %; 79,7 %]	92 (71,9 %) [63,2 %; 79,5 %]
PRR	5 (7,4 %) [2,4 %; 16,3 %]	7 (11,7 %) [4,8 %; 22,6 %]	12 (9,4 %) [4,9 %; 15,8 %]
Anteile an Patienten ohne Ansprechen, n (%)			
StD	3 (4,4 %)	1 (1,7 %)	4 (3,1 %)
PD	5 (7,4 %)	3 (5,0 %)	8 (6,3 %)
NE	4 (5,9 %)	8 (13,3 %)	12 (9,4 %)
Dauer des Ansprechens (DOR) – prüfärztliche Beurteilung			
N'	56	48	104
Ereignisrate, n/N' (%)	30/56 (53,6 %)	9/48 (18,8 %)	39/104 (37,5 %)
davon PD, n (%)	18 (32,1 %)	7 (14,6 %)	25 (24,0 %)
davon Tod, n (%)	12 (21,4 %)	2 (4,2 %)	14 (13,5 %)
Zensiert, n (%)	26 (46,4 %)	39 (81,3 %)	65 (62,5 %)
DOR (Monate), Median [95%-KI]²	20,5 [14,8; 32,2]	NR [NE; NE]	21,5 [16,4; 32,2]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) – prüfärztliche Beurteilung			
N'	51	41	92
Ereignisrate, n/N' (%)	25/51 (49,0 %)	5/41 (12,2 %)	30/92 (32,6 %)
davon PD, n (%)	14 (27,5 %)	4 (9,8 %)	18 (19,6 %)
davon Tod, n (%)	11 (21,6 %)	1 (2,4 %)	12 (13,0 %)
Zensiert, n (%)	26 (51,0 %)	36 (87,8 %)	62 (67,4 %)
DOCR (Monate), Median [95%-KI]²	21,5 [16,4; 32,2]	NR [NE; NE]	21,5 [18,2; 32,2]
1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 2) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. BOR: bestes erreichtes Ansprechen; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PD: progressive Erkrankung; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; StD: stabile Erkrankung.			

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts hatten 102 der 128 Patienten im EAS ein Ansprechen (CR oder PR) gemäß den Lugano-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erreicht, entsprechend einer ORR von 79,7 % (95%-KI: [71,7 %; 86,3 %]). Hierbei lag die CRR bei 71,9 % [63,2 %; 79,5 %] (92/128 Patienten) und die PRR bei 7,8 % [3,8%; 13,9%] (10/128 Patienten).

Die mediane DOR lag bei 21,7 Monaten (95%-KI: [16,8; 32,2], wobei bei 37 der 102 Patienten mit Ansprechen (36,3 %) ein Ereignis von PD oder Tod aufgetreten war.

Die mediane DOCR betrug 22,6 Monate (95%-KI: [17,7; 32,2]). Ein Ereignis von PD oder Tod war bei 32 der 92 Patienten (34,8 %) mit CR aufgetreten.

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens ergab insgesamt vergleichbare Ergebnisse. Für 104 der 128 Patienten wurde ein Ansprechen festgestellt, entsprechend einer ORR von 81,3 % (95%-KI: [73,4 %; 87,6 %]). Hierbei lag die CRR bei 71,9 % [63,2 %; 79,5 %] (92/128 Patienten). Die PRR betrug 9,4 % [4,9 %; 15,8 %] (12/128 Patienten).

Die mediane DOR lag in der Sensitivitätsanalyse bei 21,5 Monaten (95%-KI: [16,4; 32,2], mit 39 aufgetretenen Ereignissen von PD oder Tod bei den 104 Patienten mit Ansprechen (37,5 % %).

Die mediane DOCR betrug in der Sensitivitätsanalyse ebenfalls 21,5 Monate (95%-KI: [18,2; 32,2]), wobei bei 30 der 92 Patienten mit CR (32,6 %) ein Ereignis von PD oder Tod aufgetreten war.

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen waren konsistent zwischen den Patienten, die Odronextamab gemäß dem 1/20- bzw. dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten.

Aktueller Datenschnitt

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Bestes erreichtes Ansprechen (BOR) – IRC-Beurteilung			
Anteile an Patienten mit Ansprechen, n (%) [95%-KI] ¹			
ORR	57 (83,8 %) [72,9 %; 91,6 %]	46 (76,7 %) [64,0 %; 86,6 %]	103 (80,5 %) [72,5 %; 86,9 %]
CRR	52 (76,5 %) [64,6 %; 85,9 %]	42 (70,0 %) [56,8 %; 81,2 %]	94 (73,4 %) [64,9 %; 80,9 %]
PRR	5 (7,4 %) [2,4 %; 16,3 %]	4 (6,7 %) [1,8 %; 16,2 %]	9 (7,0 %) [3,3 %; 12,9 %]
Anteile an Patienten ohne Ansprechen, n (%)			
StD	6 (8,8 %)	3 (5,0 %)	9 (7,0 %)
PD	1 (1,5 %)	4 (6,7 %)	5 (3,9 %)
NE	4 (5,9 %)	7 (11,7 %)	11 (8,6 %)

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Dauer des Ansprechens (DOR) – IRC-Beurteilung			
N'	57	46	103
Ereignisrate, n/N' (%)	33/57 (57,9 %)	10/46 (21,7 %)	43/103 (41,7 %)
davon PD, n (%)	22 (38,6 %)	7 (15,2 %)	29 (28,2 %)
davon Tod, n (%)	11 (19,3 %)	3 (6,5 %)	14 (13,6 %)
Zensiert, n (%)	24 (42,1 %)	36 (78,3 %)	60 (58,3 %)
DOR (Monate), Median [95%-KI] ²	20,5 [14,8; 32,2]	NR [17,0; NE]	22,6 [17,7; NE]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) – IRC-Beurteilung			
N'	52	42	94
Ereignisrate, n/N' (%)	29/52 (55,8 %)	7/42 (16,7 %)	36/94 (38,3 %)
davon PD, n (%)	19 (36,5 %)	6 (14,3 %)	25 (26,6 %)
davon Tod, n (%)	10 (19,2 %)	1 (2,4 %)	11 (11,7 %)
Zensiert, n (%)	23 (44,2 %)	35 (83,3 %)	58 (61,7 %)
DOCR (Monate), Median [95%-KI] ²	21,7 [16,4; NE]	NR [NE; NE]	25,1 [20,5; NE]
1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 2) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. BOR: bestes erreichtes Ansprechen; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PD: progressive Erkrankung; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; StD: stabile Erkrankung.			

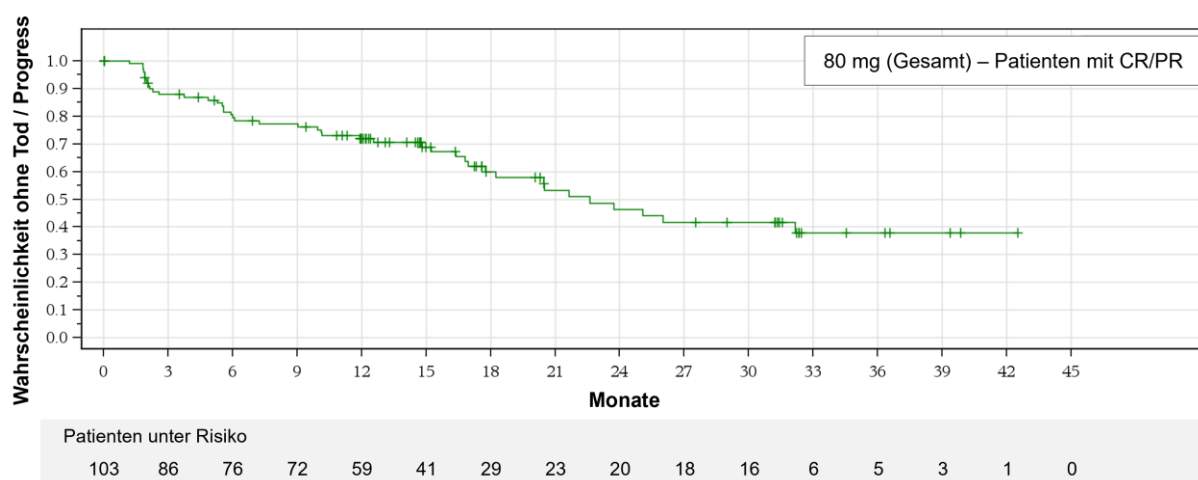


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der DOR – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt

CR: vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; PR: partielles Ansprechen.

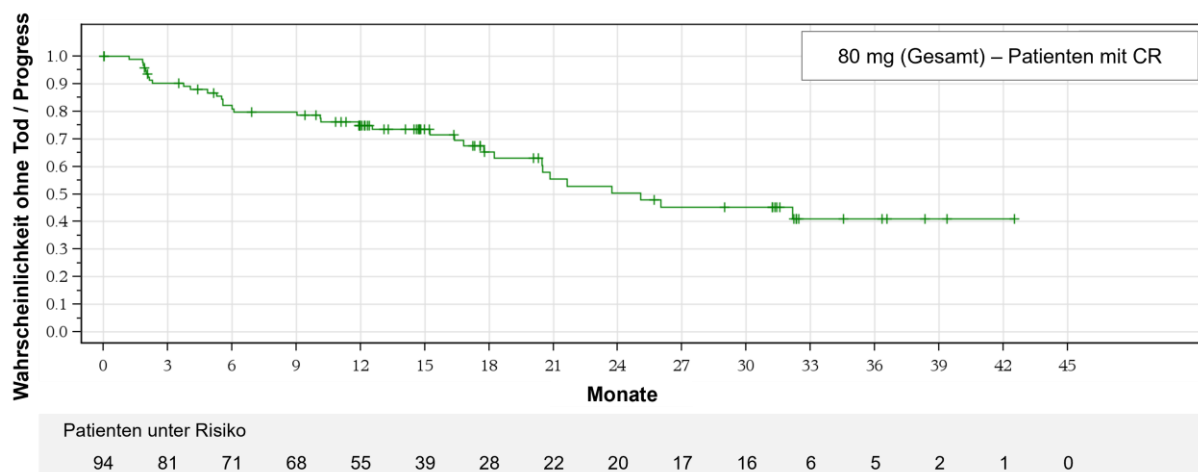


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der DOCR – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt
CR: vollständiges Ansprechen; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Bestes erreichtes Ansprechen (BOR) – prüfärztliche Beurteilung			
Anteile an Patienten mit Ansprechen, n (%) [95%-KI] ¹			
ORR	56 (82,3 %) [71,2 %; 90,5 %]	49 (81,7 %) [69,6 %; 90,5 %]	105 (82,0 %) [74,3 %; 88,3 %]
CRR	51 (75,0 %) [63,0 %; 84,7 %]	42 (70,0 %) [56,8 %; 81,2 %]	93 (72,7 %) [64,1 %; 80,2 %]
PRR	5 (7,4 %) [2,4 %; 16,3 %]	7 (11,7 %) [4,8 %; 22,6 %]	12 (9,4 %) [4,9 %; 15,8 %]
Anteile an Patienten ohne Ansprechen, n (%)			
StD	3 (4,4 %)	1 (1,7 %)	4 (3,1 %)
PD	5 (7,4 %)	3 (5,0 %)	8 (6,3 %)
NE	4 (5,9 %)	7 (11,7 %)	11 (8,6 %)
Dauer des Ansprechens (DOR) – prüfärztliche Beurteilung			
N'	56	49	105
Ereignisrate, n/N' (%)	31/56 (55,4 %)	12/49 (24,5 %)	43/105 (41,0 %)
davon PD, n (%)	19 (33,9 %)	9 (18,4 %)	28 (26,7 %)
davon Tod, n (%)	12 (21,4 %)	3 (6,1 %)	15 (14,3 %)
Zensiert, n (%)	25 (44,6 %)	37 (75,5 %)	62 (59,0 %)

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
DOR (Monate), Median [95-%-KI] ²	21,5 [14,8; NE]	NR [NE; NE]	22,6 [16,8; NE]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) – prüfärztliche Beurteilung			
N'	51	42	93
Ereignisrate, n/N' (%)	26/51 (51,0 %)	7/42 (16,7 %)	33/93 (35,5 %)
davon PD, n (%)	15 (29,4 %)	5 (11,9 %)	20 (21,5 %)
davon Tod, n (%)	11 (21,6 %)	2 (4,8 %)	13 (14,0 %)
Zensiert, n (%)	25 (49,0 %)	35 (83,3 %)	60 (64,5 %)
DOCR (Monate), Median [95-%-KI] ²	21,5 [16,4; NE]	NR [NE; NE]	32,2 [20,5; NE]
1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 2) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. BOR: bestes erreichtes Ansprechen; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PD: progressive Erkrankung; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; StD: stabile Erkrankung.			

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatten 103 der 128 Patienten im EAS ein Ansprechen (CR oder PR) gemäß den Lugano-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erreicht, entsprechend einer ORR von 80,5 % (95-%-KI: [72,5 %; 86,9 %]). Hierbei lag die CRR bei 73,4 % [64,9 %; 80,9 %] (94/128 Patienten) und die PRR bei 7,0 % [3,3 %; 12,9 %] (9/128 Patienten).

Die mediane DOR lag bei 22,6 Monaten (95-%-KI: [17,7; NE]), wobei bei 43 der 103 Patienten mit Ansprechen (41,7 %) ein Ereignis von PD oder Tod aufgetreten war.

Die mediane DOCR betrug 25,1 Monate (95-%-KI: [20,5; NE]). Ein Ereignis von PD oder Tod war bei 36 der 94 Patienten mit CR aufgetreten (38,3 %).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens ergab insgesamt vergleichbare Ergebnisse. Für 105 der 128 Patienten wurde ein Ansprechen festgestellt, entsprechend einer ORR von 82,0 % (95-%-KI: [74,3 %; 88,3 %]). Hierbei lag die CRR bei 72,7 % [64,1 %; 80,2 %] (93/128 Patienten). Die PRR betrug 9,4 % [4,9 %; 15,8 %] (12/128 Patienten).

Die mediane DOR lag in der Sensitivitätsanalyse bei 22,6 Monaten (95-%-KI: [17,7; NE]), mit 43 aufgetretenen Ereignissen von PD oder Tod bei den 105 Patienten mit Ansprechen (41,0 %).

Die mediane DOCR betrug in der Sensitivitätsanalyse 32,2 Monate (95-%-KI: [20,5; NE]), wobei bei 33 der 93 Patienten mit CR (35,5 %) ein Ereignis von PD oder Tod aufgetreten war.

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen waren jeweils konsistent zwischen den Patienten, die Odronextamab gemäß dem 1/20- bzw. dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten.

Fazit zum Tumoransprechen

Für die stark vorbehandelten Patienten mit r/r FL zeigten sich in Studie ELM-2 hohe Ansprechraten unter der Therapie mit Odronextamab. Zum aktuellen Datenschnitt lag die objektiv erfasste Gesamtansprechrates bei 80,5 % (95%-KI: [72,5 %; 86,9 %]). Ein vollständiges Ansprechen hatten 73,4 % [64,9 %; 80,9 %] der Patienten erreicht.

Das Ansprechen war insbesondere bei Patienten mit CR langanhaltend. So betrug die mediane DOR 22,6 Monate [16,8; NE] und die mediane DOCR 25,1 Monate [20,5; NE].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.3 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELM-2	Dargestellte Analysen • Dauer des PFS: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer des PFS, einschließlich der Anteile an Patienten mit Progression oder Tod, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Dauer des PFS, der Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu festen Zeitpunkten (in 3-Monats-Intervallen) und des Kaplan-Meier-Plots Für die Analyse wurde die zentrale IRC-Beurteilung des Ansprechens und möglicher PD herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wird eine analoge Auswertung auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Ansprechens und möglicher PD ergänzend dargestellt (ohne Darstellung des Kaplan-Meier-Plots). Definition und Erhebung des Endpunkts Die Dauer des PFS wurde für alle Patienten der jeweiligen Auswertungspopulation ausgewertet. Die Dauer des PFS war definiert als Dauer vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Odronextamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß Lugano-Kriterien auf Basis der zentralen IRC-Beurteilung oder zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintritt). Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis von PD oder Tod erfasst war, wurden für die Analyse der Dauer des PFS zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens vor/am Tag des Datenschnitts zensiert. Patienten, für die keine Erhebung nach Baseline vorlag, wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Die radiografischen Untersuchungen, die der Beurteilung möglicher Ereignisse von PD zugrunde lagen, sind in Tabelle 4-44 (Endpunkt Tumoransprechen) detailliert beschrieben. Datenschnitt(e) Die Analysen zum PFS werden zu folgenden Datenschnitten dargestellt (vgl. auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1): • Primärer Datenschnitt vom 31.01.2023 • Aktueller Datenschnitt vom 20.10.2023 Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen wurden auf Grundlage des EAS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Wie oben beschrieben wurden Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis von PD oder Tod erfasst war, für die Analyse der Dauer des PFS zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens vor/am Tag des Datenschnitts zensiert. Patienten, für die keine Erhebung nach Baseline vorlag, wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert.
EAS: <i>efficacy analysis set</i> ; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben.	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELM-2	–*	nein	nein	ja	ja	–*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: <i>Intention to treat</i> .						

Bei der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es wurden in der Studie jedoch im Hinblick auf die Erhebung des PFS Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials getroffen. So erfolgte die Feststellung eines Progressionsereignisses zentral durch ein IRC nach definierten, objektiven Kriterien, sodass mögliche subjektive Einflüsse reduziert sind. Todesfälle als weitere relevante vom Endpunkt PFS erfasste Ereignisse sind objektiv erfassbare Ereignisse, für die keine maßgebliche Beeinflussung durch das Studiendesign zu erwarten ist.

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.

Primärer Datenschnitt

Tabelle 4-52: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Progressionsfreies Überleben (PFS) – IRC-Beurteilung			
Ereignisrate, n/N (%)	41/68 (60,3 %)	14/60 (23,3 %)	55/128 (43,0 %)
davon PD, n (%)	25 (36,8 %)	9 (15,0 %)	34 (26,6 %)
davon Tod, n (%)	16 (23,5 %)	5 (8,3 %)	21 (16,4 %)
Zensiert, n (%)	27 (39,7 %)	46 (76,7 %)	73 (57,0 %)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI] ¹	20,2 [12,5; 26,5]	NR [NE; NE]	20,7 [16,7; 26,5]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit, % [95-%-KI]¹			
3 Monate	92,5 [82,9; 96,8]	85,5 [73,0; 92,4]	89,4 [82,4; 93,7]
6 Monate	76,8 [64,5; 85,3]	77,8 [64,2; 86,8]	77,4 [68,8; 83,9]
9 Monate	64,0 [51,0; 74,5]	70,9 [54,7; 82,2]	66,7 [56,8; 74,8]
12 Monate	64,0 [51,0; 74,5]	70,9 [54,7; 82,2]	66,7 [56,8; 74,8]
15 Monate	60,7 [47,6; 71,5]	NE [NE; NE]	63,4 [52,9; 72,1]
18 Monate	53,9 [40,8; 65,3]	NE [NE; NE]	56,3 [44,8; 66,2]
21 Monate	46,7 [33,8; 58,6]	NE [NE; NE]	48,8 [36,8; 59,7]
24 Monate	42,7 [30,0; 54,9]	NE [NE; NE]	44,6 [32,5; 56,0]
27 Monate	35,0 [22,4; 48,0]	NE [NE; NE]	36,6 [24,0; 49,2]
30 Monate	28,1 [15,5; 42,1]	NE [NE; NE]	29,3 [16,5; 43,4]
33 Monate	28,1 [15,5; 42,1]	NE [NE; NE]	29,3 [16,5; 43,4]
36 Monate	0,0 [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,0 [NE; NE]
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben.			

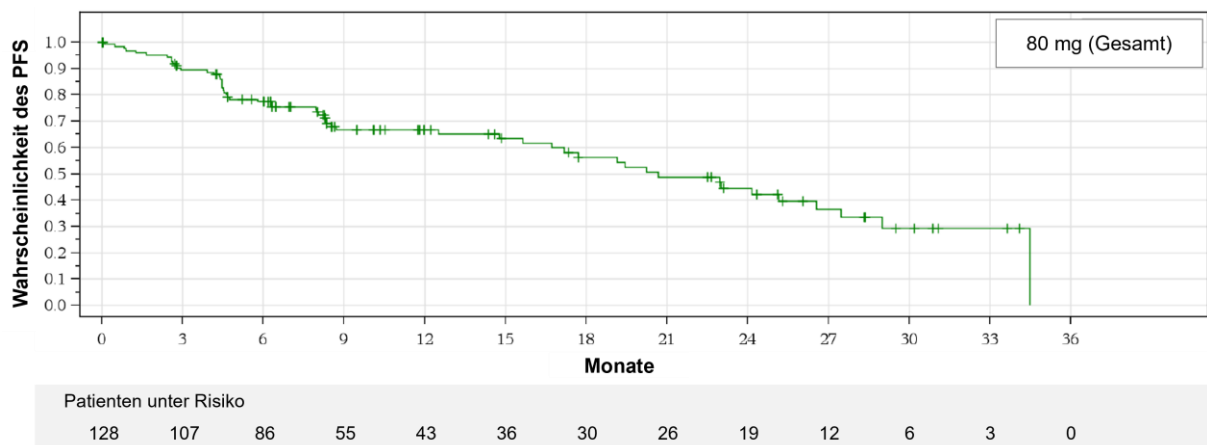


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

PFS: progressionsfreies Überleben.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Progressionsfreies Überleben (PFS) – prüfärztliche Beurteilung			
Ereignisrate, n/N (%)	40/68 (58,8 %)	15/60 (25,0 %)	55/128 (43,0 %)
davon PD, n (%)	24 (35,3 %)	10 (16,7 %)	34 (26,6 %)
davon Tod, n (%)	16 (23,5 %)	5 (8,3 %)	21 (16,4 %)
Zensiert, n (%)	28 (41,2 %)	45 (75,0 %)	73 (57,0 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI] ¹	20,7 [9,9; 26,5]	NR [NE; NE]	23,0 [15,9; 27,5]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit, % [95-%-KI]¹			
3 Monate	88,2 [77,8; 93,9]	89,1 [77,3; 94,9]	88,6 [81,5; 93,1]
6 Monate	74,7 [62,5; 83,5]	74,2 [60,3; 83,8]	74,5 [65,7; 81,3]
9 Monate	65,4 [52,6; 75,5]	70,3 [54,7; 81,4]	67,2 [57,6; 75,0]
12 Monate	60,6 [47,7; 71,2]	70,3 [54,7; 81,4]	63,5 [53,5; 71,8]
15 Monate	60,6 [47,7; 71,2]	NE [NE; NE]	63,5 [53,5; 71,8]
18 Monate	55,7 [42,8; 66,8]	NE [NE; NE]	58,3 [47,5; 67,7]
21 Monate	48,7 [35,9; 60,3]	NE [NE; NE]	51,0 [39,5; 61,5]
24 Monate	44,7 [32,0; 56,7]	NE [NE; NE]	46,9 [35,0; 57,9]
27 Monate	36,7 [23,7; 49,7]	NE [NE; NE]	38,4 [25,7; 51,0]
30 Monate	33,6 [20,8; 47,0]	NE [NE; NE]	35,2 [22,4; 48,3]
33 Monate	33,6 [20,8; 47,0]	NE [NE; NE]	35,2 [22,4; 48,3]
36 Monate	0,0 [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,0 [NE; NE]
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben.			

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts hatten 55 der 128 Patienten (43,0 %) im EAS eine Krankheitsprogression gemäß den Lugano-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erlitten oder waren vor Eintreten einer Krankheitsprogression verstorben. Die mediane Dauer des PFS lag bei 20,7 Monaten (95-%-KI: [16,7; 26,5]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline betrug 66,7 % [56,8 %; 74,8 %] und 24 Monate nach Baseline 44,6 % [32,5 %; 56,0 %].

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung von Krankheitsprogressionsereignissen ergab vergleichbare Ergebnisse. Bei 55 der 128 Patienten (43,0 %) lag ein Ereignis

von Krankheitsprogression oder Tod vor und die mediane Dauer des PFS betrug 23,0 Monate [15,9; 27,5]. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline war 63,5 % [53,5 %; 71,8 %]; 24 Monate nach Baseline war sie 46,9 % [35,0 %; 57,9 %].

Die Ergebnisse zum PFS waren konsistent zwischen den Patienten, die Odronextamab gemäß dem 1/20- bzw. dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten.

Aktueller Datenschnitt

Tabelle 4-54: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Progressionsfreies Überleben (PFS) – IRC-Beurteilung			
Ereignisrate, n/N (%)	42/68 (61,8 %)	20/60 (33,3 %)	62/128 (48,4 %)
davon PD, n (%)	26 (38,2 %)	13 (21,7 %)	39 (30,5 %)
davon Tod, n (%)	16 (23,5 %)	7 (11,7 %)	23 (18,0 %)
Zensiert, n (%)	26 (38,2 %)	40 (66,7 %)	66 (51,6 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95%-KI] ¹	20,2 [12,5; 26,5]	NR [19,5; NE]	20,7 [17,2; 27,5]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit, % [95%-KI]¹			
3 Monate	92,5 [82,9; 96,8]	87,5 [75,6; 93,8]	90,3 [83,5; 94,4]
6 Monate	76,8 [64,5; 85,3]	78,4 [65,1; 87,1]	77,7 [69,1; 84,1]
9 Monate	65,6 [52,6; 75,9]	72,5 [58,6; 82,5]	68,9 [59,7; 76,4]
12 Monate	64,0 [50,9; 74,4]	68,6 [54,4; 79,2]	66,2 [56,9; 74,0]
15 Monate	60,7 [47,5; 71,5]	64,6 [50,1; 75,8]	62,4 [52,9; 70,5]
18 Monate	53,9 [40,7; 65,3]	64,6 [50,1; 75,8]	57,5 [47,6; 66,2]
21 Monate	46,7 [33,8; 58,6]	57,4 [38,2; 72,6]	49,7 [39,1; 59,5]
24 Monate	43,1 [30,4; 55,1]	NE [NE; NE]	46,1 [35,1; 56,3]
27 Monate	37,7 [25,5; 49,8]	NE [NE; NE]	40,3 [29,1; 51,2]
30 Monate	32,3 [20,8; 44,4]	NE [NE; NE]	34,5 [23,5; 45,8]
33 Monate	32,3 [20,8; 44,4]	NE [NE; NE]	34,5 [23,5; 45,8]
36 Monate	29,4 [17,9; 41,8]	NE [NE; NE]	31,4 [20,1; 43,3]
39 Monate	29,4 [17,9; 41,8]	NE [NE; NE]	31,4 [20,1; 43,3]
42 Monate	29,4 [17,9; 41,8]	NE [NE; NE]	31,4 [20,1; 43,3]
45 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.			

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; PD: progressive Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben.			

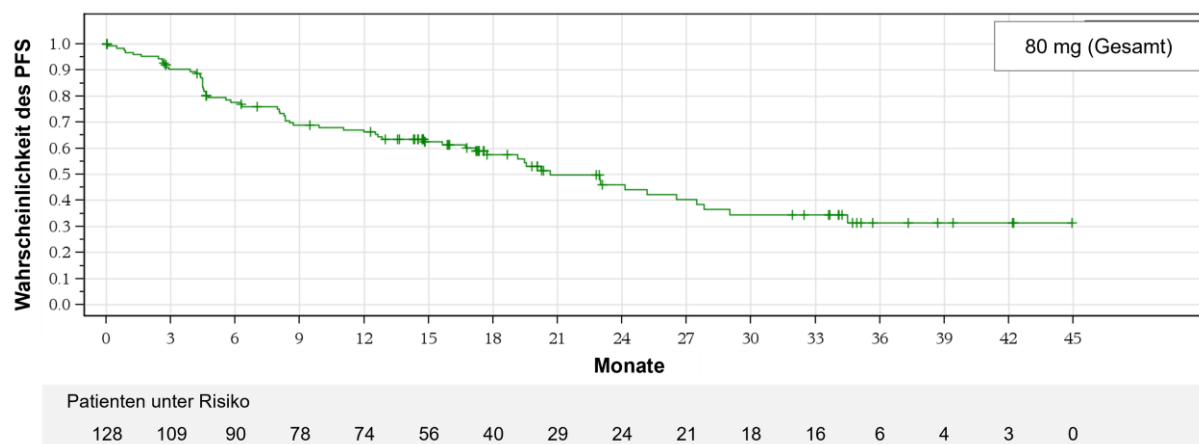


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt

PFS: progressionsfreies Überleben.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse)

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
Progressionsfreies Überleben (PFS) – prüfärztliche Beurteilung			
Ereignisrate, n/N (%)	41/68 (60,3 %)	18/60 (30,0 %)	59/128 (46,1 %)
davon PD, n (%)	25 (36,8 %)	12 (20,0 %)	37 (28,9 %)
davon Tod, n (%)	16 (23,5 %)	6 (10,0 %)	22 (17,2 %)
Zensiert, n (%)	27 (39,7 %)	42 (70,0 %)	69 (53,9 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95%-KI] ¹	20,7 [9,9; 34,5]	NR [NE; NE]	23,0 [17,2; 35,3]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit, % [95%-KI]¹			
3 Monate	88,2 [77,8; 93,9]	89,3 [77,7; 95,0]	88,7 [81,7; 93,2]
6 Monate	74,7 [62,5; 83,5]	76,5 [63,0; 85,7]	75,5 [66,9; 82,2]
9 Monate	65,4 [52,6; 75,5]	72,6 [58,7; 82,5]	68,6 [59,5; 76,1]
12 Monate	60,6 [47,7; 71,2]	72,6 [58,7; 82,5]	66,0 [56,8; 73,7]

Analysen zum aktuellen Datenschnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 60	80 mg (Gesamt) N = 128
15 Monate	60,6 [47,7; 71,2]	68,6 [54,3; 79,2]	64,2 [54,9; 72,1]
18 Monate	55,7 [42,8; 66,8]	65,3 [50,2; 76,9]	59,7 [50,0; 68,1]
21 Monate	48,7 [35,9; 60,3]	65,3 [50,2; 76,9]	53,5 [43,0; 62,8]
24 Monate	45,2 [32,6; 57,0]	NE [NE; NE]	49,8 [38,9; 59,8]
27 Monate	39,8 [27,5; 51,8]	NE [NE; NE]	43,8 [32,5; 54,6]
30 Monate	38,0 [25,9; 50,0]	NE [NE; NE]	41,8 [30,4; 52,8]
33 Monate	38,0 [25,9; 50,0]	NE [NE; NE]	41,8 [30,4; 52,8]
36 Monate	30,5 [17,6; 44,3]	NE [NE; NE]	33,6 [20,3; 47,4]
39 Monate	30,5 [17,6; 44,3]	NE [NE; NE]	33,6 [20,3; 47,4]
42 Monate	30,5 [17,6; 44,3]	NE [NE; NE]	33,6 [20,3; 47,4]
45 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; PD: progressive Erkrankung; PFS: Progressions-freies Überleben.			

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts hatten 62 der 128 Patienten (48,4 %) im EAS eine Krankheitsprogression gemäß den Lugano-Kriterien – nach IRC-Beurteilung – erlitten oder waren vor Eintreten einer Krankheitsprogression verstorben. Die mediane Dauer des PFS lag bei 20,7 Monaten (95-%-KI: [17,2; 27,5]). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline betrug 66,2 % [56,9 %; 74,0 %] und 24 Monate nach Baseline 46,1 % [35,1 %; 56,3 %].

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung von Krankheitsprogressionsereignissen ergab vergleichbare Ergebnisse. Bei 59 der 128 Patienten (46,1 %) lag ein Ereignis von Krankheitsprogression oder Tod vor und die mediane Dauer des PFS betrug 23,0 Monate [17,2; 35,3]. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit 12 Monate nach Baseline war 66,0 % [56,8; 73,7]; 24 Monate nach Baseline war sie 49,8 % [38,9 %; 59,8 %].

Die Ergebnisse zum PFS waren konsistent zwischen den Patienten, die Odronextamab gemäß dem 1/20- bzw. dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten.

Fazit zum PFS

Für die stark vorththerapierten Patienten mit r/r FL zeigte sich in der Studie ELM-2 eine gute Wirksamkeit von Odronextamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS. Zum aktuellen Datenschnitt lag die mediane Dauer des objektiv erfassten PFS bei 20,7 Monaten (95-%-KI: [17,2; 27,5]), mit geschätzten Wahrscheinlichkeiten der Ereignisfreiheit 12 Monate bzw. 24 Monate nach Baseline von 66,2 % [56,9 %; 74,0 %] bzw. 46,1 % [35,1 %; 56,3 %].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.4 Endpunkt lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELM-2	Dargestellte Analysen • Rücklaufquoten der LymS des FACT-Lym-Fragebogens: Anteil an Patienten mit verfügbarem LymS-Score je Erhebungszeitpunkt, bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Erhebung der FACT-LymS erwartet wurde • Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität: ○ Mittelwert des LymS-Scores zu Baseline und den verschiedenen Erhebungszeitpunkten ○ Veränderung des LymS-Scores (LS-Mittelwert) von Baseline zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten nach Baseline sowie über die Erhebungszeiträume hinweg mittels MMRM-Analyse (s. u.) • Responderanalyse der Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität: Anteile an Patienten mit gegenüber dem Baseline-Wert verbessertem/stabilem/verschlechtertem LymS-Score je Erhebungszeitpunkt, unter Verwendung einer MID von ± 5 Punkten • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität unter Verwendung einer MID von -5 Punkten, einschließlich der Anteile an Patienten mit dauerhafter Verschlechterung, des Anteils zensierter Patienten, der medianen Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und des Kaplan-Meier-Plots. Neben der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ohne Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen wird ergänzend auch eine Auswertung unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt (s. u.). Definition und Erhebung des Endpunkts Grundlage der obigen Analysen ist jeweils der LymS-Score, der sich aus der Erhebung der LymS des FACT-Lym-Fragebogens (Version 4) ergibt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Erhebung des FACT-Lym, einschließlich LymS, war zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: zum Screening, wöchentlich von Woche 1 bis Woche 4, zu Woche 10, anschließend alle acht Wochen bis zum Ende des ersten Jahres und daraufhin alle 12 Wochen bis zum Ende des zweiten Jahres. Die Erhebung des FACT-Lym sollte hierbei jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation erfolgen. Weitere Erhebungen waren 12 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis von Odronextamab (zur <i>Safety-Follow-Up-Visite</i> 3) sowie anschließend alle 24 Wochen im dritten und vierten Jahr, beginnend 24 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis, vorgesehen. Als MID zur Ermittlung einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung des LymS-Scores war ein Wert von ± 5 Punkten definiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2), d. h. die lymphomspezifische Lebensqualität wurde als verbessert/stabil/verschlechtert gewertet, falls eine Veränderung um ≥ 5 Punkte / zwischen +5 und -5 Punkten / um ≤ -5 Punkte vorlag. Zur Auswertung der longitudinalen Veränderung des LymS-Scores von Baseline war gemäß SAP eine MMRM-Analyse vorgesehen, unter der Annahme, dass die Verteilung fehlender Werte zufällig ist („missing at random“). Die Analyse basierte auf den beobachteten Daten, d. h. den zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erfassten Daten ohne Fortschreibung von Werten vorheriger Erhebungszeitpunkte. Eingeschlossen wurden Daten für geplante Erhebungszeitpunkte (Visiten), an denen sich der Patient noch unter Behandlung mit Odronextamab befand. Daten zu außerplanmäßigen Zeitpunkten/Visiten und Daten nach Beendigung der Behandlung mit Odronextamab wurden nicht berücksichtigt. Um eine adäquate Schätzung des statistischen

Modells sicherzustellen, wurden nur Erhebungszeitpunkte bis zu derjenigen Visite berücksichtigt, an der erstmalig für weniger als 10 Patienten nicht-fehlende Daten vorlagen. Die Reaktionsvariable im Modell war die Veränderung des LymS-Scores vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt. Das Modell umfasste den Zeitpunkt als kategorialen Faktor mit festen Effekten, den Baselinewert des LymS-Scores als Variable mit festen Effekten und die Interaktion Baseline*Zeit. Neben der Schätzung der mittleren Veränderung vom Baselinewert zu jedem Erhebungszeitpunkt (LS-Mittelwert) wurde aus dem Modell auch ein adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte gemittelte Veränderung ermittelt, unter gleicher Gewichtung aller Zeitpunkte.

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität war definiert als Zeit vom Behandlungsbeginn mit Odronextamab (Verabreichung der ersten Dosis) bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine Verschlechterung des LymS-Scores gegenüber dem Baselinewert um mindestens 5 Punkte vorlag (d. h. eine Veränderung um ≤ -5 Punkte), wenn auch zu allen verfügbaren nachfolgenden Erhebungszeitpunkten eine entsprechende Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten keine nicht-fehlenden Daten verfügbar waren. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein nicht-fehlender Baselinewert vorlag, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war (z. B. im Falle eines Baselinewerts unterhalb der Relevanzschwelle von 5 Punkten), wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Todesfälle oder Progressionsereignisse wurden nicht als dauerhafte Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität gewertet. Ergänzend wird jedoch auch eine Analyse unter Berücksichtigung von Todesfällen als Ereignissen dargestellt. Hierbei wurden Todesfälle als dauerhafte Verschlechterung gewertet, wenn sie innerhalb von 16 Wochen (im ersten Jahr) bzw. 24 Wochen (im zweiten Jahr) bzw. 48 Wochen (im dritten Jahr) – entsprechend dem jeweils maximalen Zeitintervall zwischen zwei geplanten Erhebungen – nach dem letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt auftraten und wenn der Patient nicht vorab bereits eine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatte.

Datenschnitt(e)

Die Analysen zur lymphomspezifischen Lebensqualität werden zu folgendem Datenschnitt dargestellt (vgl. auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1):

- Primärer Datenschnitt vom 31.01.2023

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Auswertungen wurden auf Grundlage des FAS durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Imputation

Bei der Ermittlung des LymS-Scores wurde mit fehlenden Werten entsprechend den Angaben im Handbuch zum FACT-Lym (siehe <https://www.facit.org/>) umgegangen. Demnach konnte ein LymS-Score berechnet werden, falls mehr als die Hälfte der Fragen der LymS beantwortet wurden.

Wie oben beschrieben wurde die MMRM-Analyse der Veränderung des LymS-Scores auf Basis der tatsächlich beobachteten Daten, ohne Fortschreibung von Werten früherer Erhebungszeitpunkte, und unter der Annahme einer zufälligen Verteilung fehlender Werte durchgeführt. Für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des LymS-Scores wurden Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine dauerhafte Verschlechterung erlitten hatten und für die ein nicht-fehlender Baselinewert vorlag, zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne Baselinewert oder ohne nicht-fehlende Werte nach Baseline sowie Patienten, für die keine dauerhafte Verschlechterung möglich war, wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert.

FACT-Lym: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*; FAS: *full analysis set*; LS: *least-squares*; LymS: *Lymphoma Subscale*; MID: *minimal important difference*; MMRM: *mixed model for repeated measures*.

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELM-2	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: <i>Intention to treat</i> .						

Bei der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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.

Rücklaufquoten

Tabelle 4-58: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Rücklaufquoten

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Erhebungszeitpunkt	Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung ¹	Rücklaufquote FACT-LymS ² n (%)
Baseline	126	94 (74,6 %)
Woche 2	120	85 (70,8 %)
Woche 3	115	84 (73,0 %)
Woche 4	110	77 (70,0 %)

Woche 10	98	65 (66,3 %)
Woche 18	78	47 (60,3 %)
Woche 26	61	37 (60,7 %)
Woche 34	46	28 (60,9 %)
Woche 42	35	24 (68,6 %)
Woche 50	25	15 (60,0 %)
Woche 62	6	2 (33,3 %)
Woche 74	3	1 (33,3 %)
Woche 86	2	0
Woche 98	2	0
Woche 110	1	0
<i>Safety-Follow-Up</i> 3 ³	29	11 (37,9 %)
1) Der FACT-Lym-Fragebogen wurde erst mit dem globalen Protokoll-Amendment 1 eingeführt. Bereits zuvor in die Studie eingeschlossene Patienten wurden bei der Berechnung der Rücklaufquoten entsprechend ausgeschlossen. 2) Anteil an Patienten mit verfügbarem LymS-Score je Erhebungszeitpunkt, bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Erhebung der FACT-LymS erwartet wurde. 3) Die <i>Safety-Follow-Up</i>-Visite 3 erfolgte 12 Wochen ($\pm$ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Dosis von Odronextamab. FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i>; LymS: <i>Lymphoma Subscale</i>.		

Zu Baseline lag für 74,6 % der Patienten des FAS ein Wert des LymS-Scores vor. Hierbei ist berücksichtigt, dass der FACT-Lym-Fragebogen erst mit dem globalen Protokoll-Amendment 1 eingeführt wurde; bereits zuvor in die Studie eingeschlossene Patienten wurden bei der Berechnung der Rücklaufquoten entsprechend ausgeschlossen. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 50, dem letzten Erhebungszeitpunkt mit verfügbaren LymS-Scores für mehr als 10 Patienten, bei mindestens 60 %.

Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität

Tabelle 4-59: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140			
	n ¹	LymS-Score zu Baseline Mittelwert (SD)	LymS-Score Mittelwert (SD)	Veränderung des LymS-Scores LS-Mittelwert (SE) [95%-KI] ³
Gesamt ³	93	45,01 (9,56)	45,90 (7,93)	1,63 (0,55) [0,51; 2,74]

Woche 2	85	44,49 (9,64)	44,79 (9,20)	0,36 (0,58) [-0,79; 1,50]
Woche 3	84	44,98 (9,83)	45,19 (9,77)	0,21 (0,69) [-1,15; 1,58]
Woche 4	77	45,05 (9,62)	45,55 (8,70)	0,32 (0,70) [-1,08; 1,71]
Woche 10	65	44,78 (9,69)	46,78 (7,77)	1,67 (0,77) [0,13; 3,20]
Woche 18	47	45,49 (9,39)	48,04 (7,27)	2,30 (0,82) [0,66; 3,94]
Woche 26	37	45,24 (9,56)	48,89 (5,64)	3,47 (0,73) [1,98; 4,95]
Woche 34	28	46,04 (9,63)	46,43 (8,14)	1,28 (1,14) [-1,04; 3,59]
Woche 42	24	48,67 (6,81)	49,63 (5,58)	3,30 (1,36) [0,51; 6,10]
Woche 50	15	47,67 (7,78)	46,27 (5,85)	1,75 (1,38) [-1,09; 4,58]
1) In die Analyse gehen Patienten ein, für die zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum ein LymS-Score-Wert vorliegt; n gibt die Anzahl dieser Patienten zu den entsprechenden Erhebungszeiträumen an. Die Analyse berücksichtigt nur Erhebungen unter Therapie. Zeitpunkte mit $n < 10$ wurden gemäß SAP aus der Analyse ausgeschlossen. 2) Schätzung mittels MMRM-Modells (siehe Tabelle 4-56 zur Operationalisierung). 3) Für den Gesamtwert wurden die (bereits pro Erhebungszeitraum über die Patienten gemittelten) LymS-Score-Mittelwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelt. FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i>; LS: <i>least-squares</i>; LymS: <i>Lymphoma Subscale</i>; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall.				

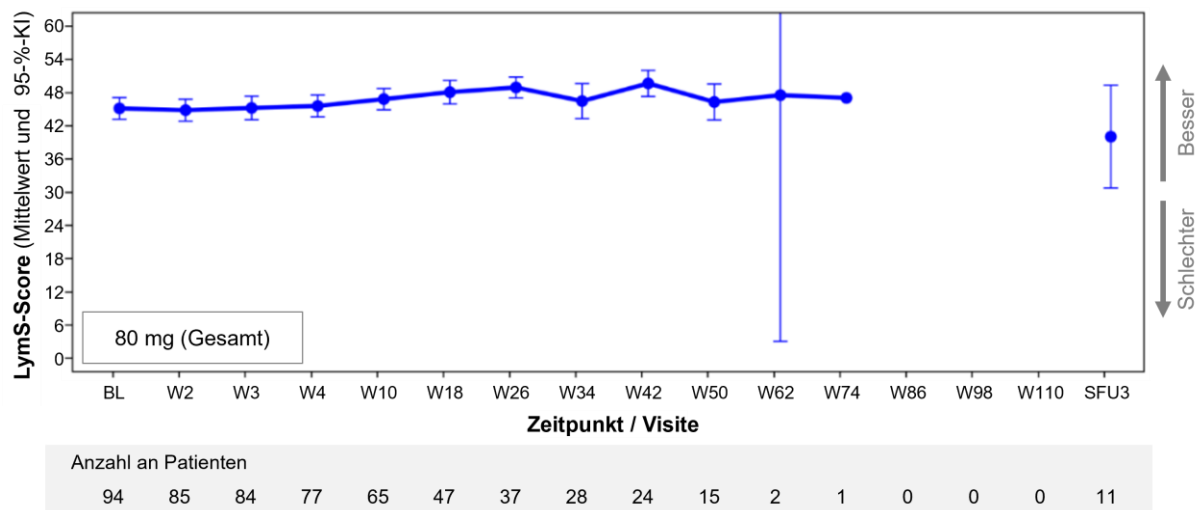


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf des Mittelwerts des FACT-LymS-Scores – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall; FACT-LymS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale*; SFU: *Safety-Follow-Up*; W: Woche.

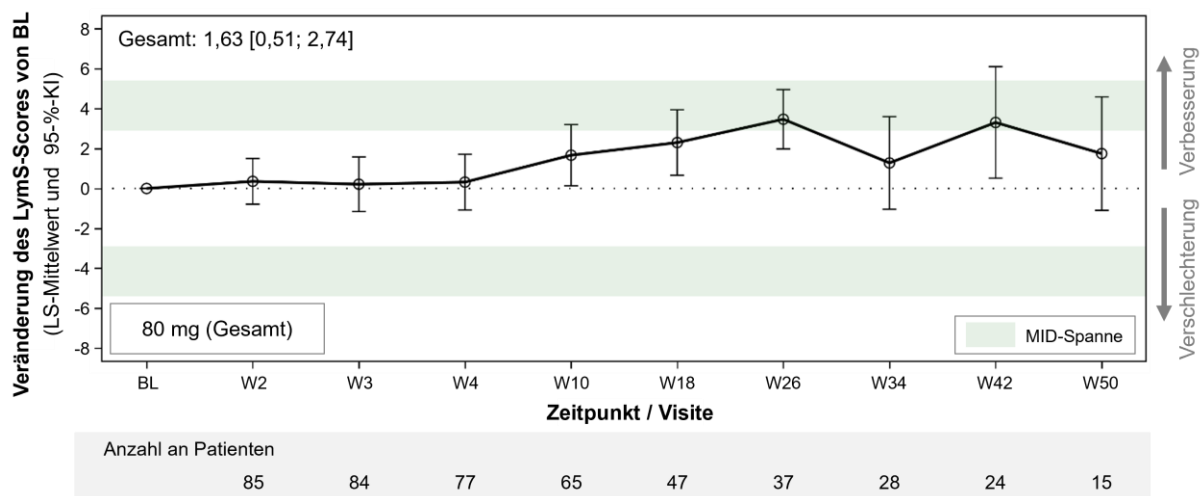


Abbildung 4-12: Veränderung des FACT-LymS-Scores im zeitlichen Verlauf (MMRM) – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall; FACT-LymS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale*; LS: *least-squares*; MID: *minimal important difference*; MMRM: *mixed model for repeated measures*; W: Woche

Der Mittelwert des LymS-Scores zu Baseline betrug 45,01 Punkte (Standardabweichung: 9,56 Punkte) bezogen auf Patienten, für die auch ein Wert zu mindestens einem Erhebungszeitraum nach Baseline vorliegt (mittlerer LymS-Score für alle Patienten mit Baselinewert: 45,11 Punkte). Im Studienverlauf blieb der mittlere LymS-Score weitgehend stabil und betrug nach 50 Wochen 46,27 (5,85) Punkte.

Die Veränderung des mittleren LymS-Scores vom Baselinewert wurde mittels eines MMRM ausgewertet, wobei Erhebungszeitpunkte bis Woche 50, als letztem Zeitpunkt mit verfügbaren LymS-Scores für mehr als 10 Patienten, in die Analyse einbezogen wurden. Als adjustierter Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte hinweg gemittelte Veränderung ergab sich ein Wert von 1,63 Punkten (LS-Mittelwert; Standardabweichung: 0,55 Punkte, 95%-KI: [0,51 Punkte; 2,74 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren LymS-Scores, deren Ausmaß jedoch nicht die für ELM-2 prädefinierte klinische Relevanzschwelle von 5 Punkten erreichte.

Diese Ergebnisse deuten demnach auf eine im Verlauf der Behandlung mit Odronextamab stabile bis tendenziell leicht verbesserte lymphomspezifische Lebensqualität hin.

Responderanalyse der Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität

Tabelle 4-60: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Responderanalyse der Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität

Erhebungszeitpunkt	80 mg (Gesamt) N = 140			
	n ¹	Anteile an Patienten mit relevanter Änderung des LymS-Scores ²		
		Verbessert n (%)	Stabil n (%)	Verschlechtert n (%)
Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023				
Woche 2	85	17 (20,0 %)	53 (62,4 %)	15 (17,6 %)
Woche 3	84	16 (19,0 %)	52 (61,9 %)	16 (19,0 %)
Woche 4	77	16 (20,8 %)	49 (63,6 %)	12 (15,6 %)
Woche 10	65	22 (33,8 %)	35 (53,8 %)	8 (12,3 %)
Woche 18	47	17 (36,2 %)	23 (48,9 %)	7 (14,9 %)
Woche 26	37	13 (35,1 %)	20 (54,1 %)	4 (10,8 %)
Woche 34	28	9 (32,1 %)	13 (46,4 %)	6 (21,4 %)
Woche 42	24	9 (37,5 %)	9 (37,5 %)	6 (25,0 %)
Woche 50	15	3 (20,0 %)	7 (46,7 %)	5 (33,3 %)
Woche 62	2	0	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)
Woche 74	1	0	0	1 (100,0 %)
Woche 86	0	0	0	0
Woche 98	0	0	0	0
Woche 110	0	0	0	0
Safety-Follow-Up 3 ³	11	2 (18,2 %)	4 (36,4 %)	5 (45,5 %)

1) In die Analyse gehen 94 Patienten ein, für die zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum ein LymS-Score-Wert vorliegt; n gibt die Anzahl dieser Patienten zu den entsprechenden Erhebungszeiträumen an.

2) Als relevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte gewertet, entsprechend der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten.

3) Die *Safety-Follow-Up*-Visite 3 erfolgte 12 Wochen (± 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Dosis von Odronextamab. FACT-Lym: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*; LymS: *Lymphoma Subscale*. MID: *minimal important difference*.

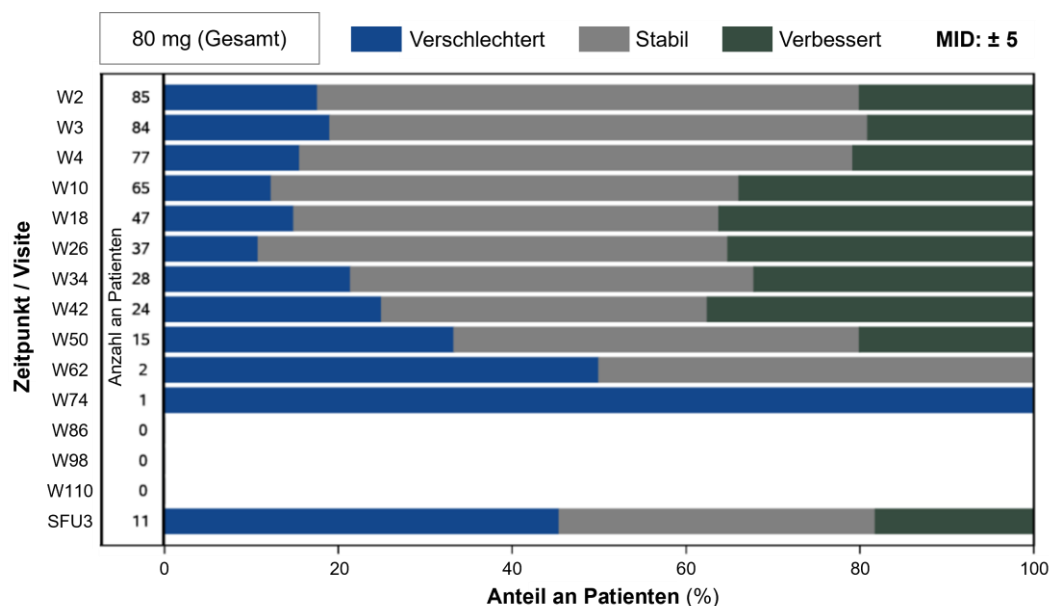


Abbildung 4-13: Responder-Analyse der Veränderung des FACT-LymS-Scores – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

FACT-LymS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale*; MID: *minimal important difference*; SFU: *Safety-Follow-Up*; W: Woche.

Eine Responderanalyse teilte die Patienten gemäß der Veränderung ihres LymS-Scores vom Baselinewert – unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten – in Patienten mit klinisch relevant verbesserter, stabiler oder verschlechterter lymphomspezifischer Lebensqualität ein. Zu allen Erhebungszeitpunkten mit verfügbaren Daten für mehr als 10 Patienten (d. h. zu allen Erhebungszeitpunkte bis Woche 50 sowie zur *Safety-Follow-Up*-Visite 3) war der kombinierte Anteil an Patienten mit entweder verbesserter oder stabiler lymphomspezifischer Lebensqualität höher als der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung. Dieser Anteil lag zu Woche 2 bei 82,4 %, zu Woche 10 bei 87,7 % und zu Woche 50 bei 66,7 %.

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität

Tabelle 4-61: Ergebnisse für lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Dauerhafte Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität ¹		
	ohne Tod als Ereignis	mit Tod als Ereignis
Ereignisrate, n (%)	19 (13,6 %)	21 (15,0 %)
Zensiert, n (%)	121 (86,4 %)	119 (85,0 %)
Kein Wert zu Baseline	42 (30,0 %)	42 (30,0 %)
Kein Wert nach Baseline	4 (2,9 %)	4 (2,9 %)
Keine Verschlechterung möglich	0	0
Keine dauerhafte Verschlechterung	75 (53,6 %)	73 (52,1 %)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Monate), Median [95-%-KI] ²	NR [15,84; NE]	NR [15,84; NE]

1) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte.

2) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode.

FACT-Lym: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*; KI: Konfidenzintervall; LymS: *Lymphoma Subscale*.
NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht.

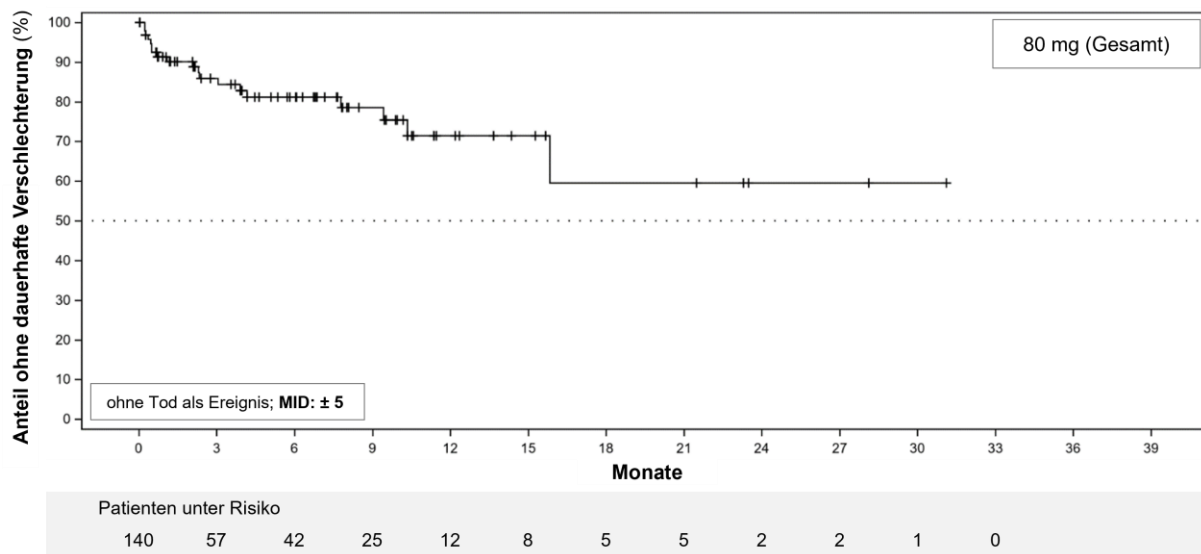


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des FACT-LymS-Scores – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

FACT-LymS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale*; MID: *minimal important difference*.

Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der lymphomspezifischen Lebensqualität wurde auf Basis des gesamten FAS ausgewertet. In der Hauptanalyse (d. h. ohne Wertung von Todesfällen als Ereignisse) war bei 19 der 140 Patienten (13,6 %) ein Ereignis der dauerhaften Verschlechterung eingetreten und die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung noch nicht erreicht (95%-KI: [15,84; NE]).

In einer zusätzlichen Analyse mit Wertung von Todesfällen als Ereignissen der dauerhaften Verschlechterung war die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ebenfalls nicht erreicht (95%-KI ebenfalls [15,84; NE]), wobei bei 21 Patienten (15,0 %) ein entsprechendes Ereignis eingetreten war.

Fazit zur lymphomspezifischen Lebensqualität

Sowohl die MMRM- als auch die Responderanalyse der Veränderung des LymS-Scores weisen darauf hin, dass die lymphomspezifische Lebensqualität bei einem Großteil der mit Odronextamab behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil bleibt. Diese Beständigkeit der lymphomspezifischen Lebensqualität wird auch durch die beobachtete lange Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertrag-

barkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.1.5 Endpunkt Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELM-2	Dargestellte Analysen • Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Anteile an Patienten, für die im Erhebungszeitraum mindestens eines der folgenden Ereignisse berichtet wurde: ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ Therapieabbrüche aufgrund von UE ○ UE mit Todesfolge • Auswertungen häufiger unerwünschter Ereignisse nach SOC/PT: Anteile an Patienten mit mindestens einem der im Folgenden definierten häufigen Ereignisse, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC: ○ UE für PT, die für ≥ 10 % aller Patienten berichtet wurden ○ SUE für PT, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden ○ Schwere UE für PT, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden Die prozentualen Schwellenwerte beziehen sich hierbei nicht auf die Auswertungspopulation, sondern auf die gesamte Studienpopulation, d. h. es sind Ereignisse berücksichtigt, die für mindestens 10 % bzw. 5 % aller Patienten in der alle Studienkohorten – einschließlich weiterer NHL-Entitäten – umfassenden <i>Safety</i>-Population berichtet wurden (sofern auch mindestens ein Ereignis in der hier relevanten Auswertungspopulation vorlag). • Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT: Anteile an Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Therapie mit Odronextamab führte, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC • UE mit Todesfolge nach SOC/PT: Anteile an Patienten mit einem UE, das zum Tode führte, dargestellt nach PT und zugehöriger SOC • UESI: Anteile an Patienten mit mindestens einem UESI, dargestellt nach UESI-Kategorie (s. u.) Definition und Erhebung des Endpunkts Als UE war jedes nachteilige medizinische Ereignis definiert, das jedoch nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen musste. Ein UE konnte daher jedes nachteilige Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation oder mit den Prozeduren des Studienprotokolls stand. Jegliche Verschlechterung, d. h. klinisch signifikante nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Häufigkeit) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms, wurde ebenfalls als UE gewertet. Klinische Symptome der Progression der malignen Grunderkrankung wurden nicht als UE gewertet, wenn sie dem typischen Muster der Krankheitsprogression (hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs, der betroffenen Organe etc.) entsprachen. Sofern jedoch Abweichungen vom typischen Muster einer Krankheitsprogression vorlagen oder Unklarheit bestand, ob die Symptome ausschließlich der Krankheitsprogression zugeschrieben werden können, konnten möglicherweise mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehende Ereignisse als UE gewertet werden.

Als SUE war jedes UE definiert, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Es ist tödlich.
- Es ist lebensbedrohlich.
- Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts.
- Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung.
- Es führt zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler.

Darüber hinaus konnten Ereignisse, die aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellten, als SUE gewertet werden, z. B. wenn sie eine medizinische Intervention erforderlich machten, um eines der vorgenannten Kriterien zu vermeiden. Hospitalisierungen oder Todesfälle ausschließlich aufgrund einer Progression der malignen Grunderkrankung nach typischem Muster wurden nicht als SUE gewertet. Geplante Hospitalisierungen ausschließlich zum Zwecke der Beobachtung des Patienten nach Verabreichung der Studienmedikation wurden ebenfalls nicht als SUE gewertet.

Die Kodierung der UE nach PT und SOC erfolgte anhand MedDRA Version 25.1.

Zur Einteilung des Schweregrads von UE wurde die NCI-CTCAE-Klassifikation, Version 5.0, verwendet (Grade 1–5). Schwere UE sind entsprechend alle UE mit einem Grad ≥ 3 . Hiervon abweichend wurde der Schweregrad von Ereignissen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms nach den Kriterien von Lee *et al.* (2019) beurteilt [26].

Als UESI wurden UE der folgenden PT bzw. der folgenden Kategorien gewertet:

- CRS und IRR: Ereignisse der PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ und „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“. Aufgrund von Überschneidungen der klinischen Manifestationen von CRS- und IRR-Ereignissen wurde als Richtlinie für die prüfärztliche Einschätzung IRR definiert als auftretend < 6 Stunden nach Beginn der Infusion oder < 2 Stunden nach Abschluss der Infusion (je nachdem, was später eintrat) und als einhergehend mit typischen Anzeichen und Symptomen wie beispielsweise Hitzewallungen, Tachykardie, Hypotonie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Rückenschmerzen, Fieber, Urtikaria, Ödeme, Übelkeit oder Ausschläge. CRS war entsprechend definiert als ≥ 6 Stunden nach Beginn der Infusion oder ≥ 2 Stunden nach Abschluss der Infusion auftretend (je nachdem, was später eintrat). Den Prüfern stand es jedoch frei, nach eigenem klinischem Ermessen auch Ereignisse, die von obiger zeitlicher Definition abweichen, als CRS-Ereignisse zu dokumentieren.
- TLS: Ereignisse des PT „Tumorlysesyndrom“
- Neurotoxizität: Ereignisse aller PT in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“
- Infektionen: Ereignisse aller PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie Ereignisse gemäß einer Standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ; enge Suche) nach opportunistischen Infektionen

Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Odronextamab-Dosis oder bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen lymphomgerichteten Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat). Zudem mussten auch nach diesem Zeitpunkt alle SUE erfasst werden, die gemäß prüfärztlicher Einschätzung möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit der Odronextamab-Behandlung standen. Die hier dargestellten Auswertungen umfassen alle Ereignisse, die ab dem Beginn der Behandlung (Verabreichung der ersten Dosis von Odronextamab) erfasst wurden (d. h. lediglich Ereignisse, die zwischen Einwilligungserklärung und Behandlungsbeginn auftraten, sind von den Analysen ausgeschlossen).

Datenschnitt(e)

Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen werden zu folgendem Datenschnitt dargestellt (vgl. auch Abschnitt 4.3.2.3.2.1):

- Primärer Datenschnitt vom 31.01.2023

Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertungen wurden auf Grundlage des SAF durchgeführt, das dem FAS entspricht (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.
FAS: <i>full analysis set</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; NHL: <i>Non-Hodgkin-Lymphom</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SAF: <i>safety analysis set</i>; SMQ: <i>Standardisierte MedDRA-Abfrage</i>; SOC: <i>Systemorganklasse</i>; SUE: <i>schwerwiegendes UE</i>; UE: <i>unerwünschtes Ereignis</i>; UESI: <i>unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse</i>.

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELM-2	—*	nein	nein	ja	ja	—*
*) Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist laut Modulvorlage ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: <i>Intention to treat</i>.						

Bei der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Aufgrund dieses Studiendesigns muss grundsätzlich von einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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.

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Übersicht über Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140
Übersicht über Gesamtraten unerwünschter Ereignisse Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)	
UE	140 (100 %)
SUE	88 (62,9 %)
Schwere UE	116 (82,9 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	17 (12,1 %)
UE mit Todesfolge	18 (12,9 %)
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Für alle 140 Patienten des SAF wurde mindestens ein UE berichtet. Für 62,9 % der Patienten wurde mindestens ein SUE und für 82,9 % der Patienten mindestens ein schweres UE dokumentiert. 17 Patienten (12,1 %) beendeten die Therapie mit Odronextamab aufgrund eines UE. 18 Patienten (12,9 %) verstarben infolge eines UE. Der Anteil an Patienten mit einem UE mit Todesfolge wird im Anschluss an Tabelle 4-69 vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie kontextualisiert.

Analysen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Häufige UE nach SOC und PT

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Unerwünschte Ereignisse, die für ≥ 10 % aller Patienten berichtet wurden ¹ Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ² PT ²	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ³
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19	41 (29,3 %)	10 (7,1 %)
Pneumonie	19 (13,6 %)	13 (9,3 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	46 (32,9 %)	3 (2,1 %)
Ermüdung	23 (16,4 %)	3 (2,1 %)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Unerwünschte Ereignisse, die für ≥ 10 % aller Patienten berichtet wurden ¹ Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ² PT ²	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ³
Asthenie	17 (12,1 %)	3 (2,1 %)
Ödem peripher	14 (10,0 %)	0
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	77 (55,0 %)	5 (3,6 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	48 (34,3 %)	16 (11,4 %)
Neutropenie	47 (33,6 %)	39 (27,9 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	34 (24,3 %)	1 (0,7 %)
Übelkeit	24 (17,1 %)	0
Obstipation	21 (15,5 %)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	30 (21,4 %)	5 (3,6 %)
Appetit vermindert	17 (12,1 %)	0
Hyperglykämie	15 (10,7 %)	5 (3,6 %)
Hyponatriämie	12 (8,6 %)	1 (0,7 %)
Untersuchungen		
Alaninaminotransferase erhöht	25 (17,9 %)	11 (7,9 %)
Aspartataminotransferase erhöht	21 (15,0 %)	10 (7,1 %)
Neutrophilenzahl erniedrigt	22 (15,7 %)	15 (10,7 %)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (15,0 %)	10 (7,1 %)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	18 (12,9 %)	6 (4,3 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag	24 (17,1 %)	0
Pruritus	12 (8,6 %)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	17 (12,1 %)	0

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Unerwünschte Ereignisse, die für ≥ 10 % aller Patienten berichtet wurden ¹ Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ² PT ²	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ³
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	41 (29,3 %)	7 (5,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	23 (16,4 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Arthralgie	27 (19,3 %)	1 (0,7 %)
Myalgie	17 (12,1 %)	0
Rückenschmerzen	17 (12,1 %)	0
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	17 (12,1 %)	0
1) Angegeben sind PT, die über alle Studienkohorten hinweg – einschließlich anderer NHL-Entitäten – für mehr als 10 % der Patienten berichtet wurden, sofern auch mindestens ein Ereignis in der hier betrachteten Auswertungspopulation vorlag. 2) Kodiert gemäß MedDRA Version 25.1. 3) Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee <i>et al.</i> (2019) beurteilt wurden [26]. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis.		

Häufige UE sind in Tabelle 4-65 umfänglich nach SOC und PT dargestellt. Hierunter waren die häufigsten PT, mit einem Auftreten bei mindestens 20 % der Patienten der SAF, folgende: Zytokin-Freisetzungssyndrom (77 Patienten, 55,0 %), Anämie (48 Patienten, 34,3 %), Neutropenie (47 Patienten, 33,6 %), Fieber (46 Patienten, 32,9 %), COVID-19 und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (je 41 Patienten, 29,3 %), Diarrhoe (34 Patienten, 24,3%), Hypokaliämie (30 Patienten, 21,4 %).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Häufige SUE nach SOC und PT

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden ¹ Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ² PT ²	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ³
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	26 (18,6 %)	5 (3,6 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	10 (7,1 %)	10 (7,1 %)
COVID-19	13 (9,3 %)	10 (7,1 %)

1) Angegeben sind PT, die über alle Studienkohorten hinweg – einschließlich anderer NHL-Entitäten – für mehr als 5 % der Patienten als SUE berichtet wurden, sofern auch mindestens ein Ereignis in der hier betrachteten Auswertungspopulation vorlag.

2) Kodiert gemäß MedDRA Version 25.1.

3) Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee *et al.* (2019) beurteilt wurden [26].

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NCI-CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Häufige SUE, die im SAF auftraten, umfassen die folgenden drei PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom (26 Patienten, 18,6 %), COVID-19 (13 Patienten, 9,3 %) und Pneumonie (10 Patienten, 7,1 %). Die SUE eines CRS waren überwiegend nicht schwer, mit Ausnahme von 5 Patienten (3,6 %).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Häufige schwere UE nach SOC und PT

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Schwere unerwünschte Ereignisse, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden ¹ Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ² PT ²	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ³
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	47 (33,6 %)	39 (27,9 %)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Schwere unerwünschte Ereignisse, die für ≥ 5 % aller Patienten berichtet wurden ¹ Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ² PT ²	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ³
Febrile Neutropenie ⁴	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Anämie	48 (34,4 %)	16 (11,4 %)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	22 (15,7 %)	15 (10,7 %)
Alaninaminotransferase erhöht	25 (17,9 %)	11 (7,9 %)
Aspartataminotransferase erhöht	21 (15,0 %)	10 (7,1 %)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (15,0 %)	10 (7,1 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie	19 (13,6 %)	13 (9,3 %)
COVID-19	41 (29,3 %)	10 (7,1 %)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	77 (55,0 %)	5 (3,6 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	30 (21,4 %)	5 (3,6 %)
1) Angegeben sind PT, die über alle Studienkohorten hinweg – einschließlich anderer NHL-Entitäten – für mehr als 5 % der Patienten als schweres UE berichtet wurden, sofern auch mindestens ein Ereignis in der hier betrachteten Auswertungspopulation vorlag. 2) Kodiert gemäß MedDRA Version 25.1. 3) Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee <i>et al.</i> (2019) beurteilt wurden [26]. 4) Schwere UE des PT „Febrile Neutropenie“ traten bei weniger als 5 % der Patienten auf, werden hier aber aufgrund des häufigeren Auftretens von schweren UE des PT „Neutropenie“ ergänzend dargestellt. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.		

Häufige schwere UE, die im SAF auftraten, sind in Tabelle 4-67 umfassend nach SOC und PT dargestellt. Die häufigsten PT, mit einem Auftreten als schweres UE bei mehr als 10 % der Patienten, waren hierbei: Neutropenie (39 Patienten, 27,9 %), Anämie (16 Patienten, 11,4 %), und Neutrophilenzahl erniedrigt (15 Patienten, 10,7 %). Eine schwere COVID-19-Infektion wurde für 10 Patienten (7,1 %) berichtet.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ¹ PT ¹	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ²
Gesamt	17 (12,1 %)	16 (11,4 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19	3 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Pneumonie	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
COVID-19-Lungenentzündung	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Bronchitis viral	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Sepsis	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Frontallappenepilepsie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Tremor	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Untersuchungen		
Gewicht erniedrigt	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (2,1 %)	3 (2,1 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Arthralgie	1 (0,7 %)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Myelodysplastisches Syndrom	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ödem peripher	1 (0,7 %)	0

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140	
Therapieabbrüche aufgrund von UE Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
SOC ¹ PT ¹	Jeglicher Schweregrad	Schwer (Grad 3/4/5) ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag makulopapuloes	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
1) Kodiert gemäß MedDRA Version 25.1. 2) Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis.		

Therapieabbrüche aufgrund von UE sind in Tabelle 4-68 umfassend nach SOC und PT dargestellt. Nur die folgenden 5 PT wurden hierbei für mehr als einen Patienten als Grund für den Therapieabbruch berichtet: COVID-19 und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (je 3 Patienten, 2,1 %) sowie COVID-19-Lungenentzündung, Pneumonie, Anämie und Myelodysplastisches Syndrom (je 2 Patienten, 1,4 %).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: UE mit Todesfolge nach SOC und PT

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140
UE mit Todesfolge Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)	
SOC¹ PT¹	
<i>Gesamt</i>	18 (12,9 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
COVID-19	4 (2,9 %)
Pneumonie	4 (2,9 %)
COVID-19-Lungenentzündung	4 (2,9 %)
Sepsis	1 (0,7 %)
Escherichia-Sepsis	1 (0,7 %)
Progressive multifokale Leukoencephalopathie	1 (0,7 %)
Systemmykose	1 (0,7 %)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	80 mg (Gesamt) N = 140
UE mit Todesfolge Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)	
SOC¹ PT¹	
Herzerkrankungen	
Herzstillstand	1 (0,7 %)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,7 %)
Erkrankungen des Immunsystems	
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	1 (0,7 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Subarachnoidalblutung	1 (0,7 %)
1) Kodiert gemäß MedDRA Version 25.1. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Die im SAF für 18 Patienten (12,9 %) aufgetretenen UE mit Todesfolge sind in Tabelle 4-69 umfassend dargestellt. Die Ereignisse verteilen sich auf 4 verschiedene SOC, wobei eine gewisse Häufung von Ereignissen nur für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu erkennen ist. Sowohl diese Häufung als auch der Gesamtanteil der UE mit Todesfolge sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So waren die am häufigsten mit Todesfolge verbundenen PT COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung und Pneumonie (je 4 Patienten, 2,9 %). Alle weiteren PT wurden jeweils nur für einen Patienten als UE mit Todesfolge berichtet.

Gemäß prüfärztlicher Einschätzung stand für insgesamt 3 Patienten (2,1 %) ein UE mit Todesfolge in Verbindung mit der Behandlung mit Odronextamab.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Nebenwirkungen/Verträglichkeit erhoben anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt: UESI

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 72	80 mg (Gesamt) N = 140
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse			
Schweregrad ¹	Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)			
Jeglicher Schweregrad	38 (55,9 %)	39 (54,2 %)	77 (55,0%)
Grad 1	22 (32,4 %)	31 (43,1 %)	53 (37,9%)
Grad 2	12 (17,6 %)	7 (9,7 %)	19 (13,6%)
Grad 3	4 (5,9 %)	1 (1,4 %)	5 (3,6%)
Grad 4/5	0	0	0
Infusionsbedingte Reaktion (IRR) ²			
Jeglicher Schweregrad	21 (30,9 %)	19 (26,4 %)	40 (28,6%)
Grad 1	4 (5,9 %)	4 (5,6 %)	8 (5,7%)
Grad 2	13 (19,1 %)	12 (16,7 %)	25 (17,9%)
Grad 3	4 (5,9 %)	3 (4,2 %)	7 (5,0%)
Grad 4/5	0	0	0
Tumorlysesyndrom (TLS)			
Jeglicher Schweregrad	1 (1,5 %)	0	1 (0,7%)
Grad 3	1 (1,5 %)	0	1 (0,7%)
Grad 4/5	0	0	0
Neurotoxizität – Ereignisse in SOC Erkrankungen des Nervensystems			
Jeglicher Schweregrad	Keine separate Auswertung nach Dosis- steigerungsschema für diese UESI-Kategorie ³		53 (37,9 %)
Grad 3/4			8 (5,7 %)
Grad 5			0
Neurotoxizität – Ereignisse in SOC Psychiatrische Erkrankungen			
Jeglicher Schweregrad	Keine separate Auswertung nach Dosis- steigerungsschema für diese UESI-Kategorie ³		25 (17,9 %)
Grad 3/4/5			0
Infektionen – Ereignisse in SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jeglicher Schweregrad	Keine separate Auswertung nach Dosis- steigerungsschema für diese UESI-Kategorie ³		104 (74,3 %)
Grad 1			12 (8,6 %)
Grad 2			42 (30,0 %)

Analysen zum primären Datenschnitt vom 31.01.2023	1/20/80 mg N = 68	0,7/4/20/80 mg N = 72	80 mg (Gesamt) N = 140
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse			
Schweregrad ¹	Anteile an Patienten mit Ereignis, n (%)		
Grad 3			33 (23,6 %)
Grad 4			3 (2,1 %)
Grad 5			14 (10,0 %)
Infektionen – Opportunistische Infektionen gemäß Standardisierter MedDRA-Abfrage (enge Suche)			
Jeglicher Schweregrad	Keine separate Auswertung nach Dosis- steigerungsschema für diese UESI-Kategorie ³		20 (14,3 %)
Grad 3/4/5			11 (7,9 %)
1) Schweregrad gemäß NCI-CTCAE Version 5.0, mit Ausnahme von CRS-Ereignissen, die gemäß Lee <i>et al.</i> (2019) beurteilt wurden [26].			
2) Als UESI berücksichtigt sind nur infusionsbedingte Reaktionen, die in Zusammenhang mit der Verabreichung von Odronextamab auftraten.			
3) Eine vom SAF abweichende separate Auswertung und Darstellung nach Dosissteigerungsschema erfolgt nur für die UESI-Kategorien, für die durch Einführung des „0,7/4/20“-Dosissteigerungsschemas und weiterer Risikominimierungsmaßnahmen ab dem globalen Protokoll-Amendment 4 mögliche wesentliche Änderungen der Ereignisraten zu erwarten waren.			
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; IRR: infusionsbedingte Reaktion; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; NCI-CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; SAF: <i>Safety population</i> ; SOC: Systemorganklasse; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse.			

Als UESI wurden Ereignisse der Kategorien CRS, IRR, TLS, Neurotoxizität und Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) betrachtet.

Ein CRS jeglichen Schweregrades trat bei 77 (55,0 %) Patienten auf. Der überwiegende Anteil der Ereignisse war vom Schweregrad 1 oder 2; nur 5 Patienten (3,6 %) hatten ein CRS des Grads 3 und kein Patient ein Ereignis der Grade 4 oder 5. Kein Patient brach seine Behandlung aufgrund eines CRS ab. Der Großteil der CRS-Ereignisse trat während der Dosissteigerungsphase auf, nur für 14 Patienten wurde ein Ereignis ab Verabreichung der zweiten vollen Dosis berichtet (11,7 %, bezogen auf 120 Patienten mit Erhalt mindestens zwei voller Dosen). Die Ereignisrate bei Patienten, die Odronextamab gemäß dem 0,7/4/20-Dosissteigerungsschema erhielten, war mit 54,2 % (39/72 Patienten) zwar nur unwesentlich niedriger als die Ereignisrate von 55,9 % bei Patienten mit dem 1/20-Schema (38/68 Patienten), jedoch waren die Ereignisse von geringerer Schwere. So waren unter dem 0,7/4/20-Schema 1,4 % (1 Patient) bzw. 9,7 % (7 Patienten) von einem CRS der Grade 3 bzw. 2 betroffen, im Vergleich zu 5,9 % (4 Patienten) bzw. 17,6 % (12 Patienten) unter dem 1/20-Schema. Dies deutet darauf hin, dass das ab dem globalen Protokoll-Amendment 4 eingeführte 0,7/4/20-Schema dazu beiträgt, das Risiko schwerer CRS infolge der Gabe von Odronextamab zu minimieren.

Eine IRR infolge der Infusion von Odronextamab wurde für 40 Patienten (28,6 %) dokumentiert, darunter 7 Patienten (5,0 %) mit einem schweren IRR des Grads 3. IRR der Grade 4 und 5

traten nicht auf. Mit 30,9 % (21 Patienten) gegenüber 26,4 % (19 Patienten) war ein geringfügig höherer Anteil an Patienten unter dem 1/20-Dosissteigerungsschema von IRR betroffen als unter dem 0,7/4/20-Schema.

Ein TLS trat bei einem einzigen Patienten (0,7 %) auf, als schweres Ereignis des Grads 3. Dieser Patient erhielt Odronextamab gemäß dem 1/20-Schema.

Neurotoxizitätsereignisse, die der SOC Erkrankungen des Nervensystems zugeordnet sind, wurden insgesamt für 53 Patienten (37,9 %) berichtet. Von einem schweren Ereignis der Grade 3 oder 4 waren 8 Patienten (5,7 %) betroffen, Ereignisse des Grads 5 traten nicht auf. Ein ICANS (Grad 2) wurde für einen einzigen Patienten, unter dem 0,7/4/20-Schema, berichtet. Der SOC Psychiatrische Erkrankungen zugeordnete Ereignisse lagen bei 25 Patienten (17,9 %) vor. Diese Ereignisse waren allesamt nicht schwer.

Infektionsereignisse aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 104 Patienten (74,3 %) auf, darunter 33 Patienten (23,6 %) mit Ereignissen des Grads 3, 3 Patienten (2,1 %) mit Ereignissen des Grads 4 und 14 Patienten mit Ereignissen des Grads 5 (10,0 %). Die Infektionshäufigkeiten sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiedurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So ist für insgesamt 41 Patienten (29,3 %) eine COVID-19-Infektion dokumentiert, darunter 6 Patienten mit Schweregrad 3 oder 4 (4,3 %) und 4 Patienten (2,9 %) mit Schweregrad 5.

Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage wurden für 20 Patienten (14,3 %) dokumentiert, darunter 11 Patienten (7,9 %) mit schweren Ereignissen.

Fazit zu Nebenwirkungen/Verträglichkeit

Für das untersuchte stark vorbehandelte Patientenkollektiv der Studie ELM-2 in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r FL zeigte sich ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Besondere Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-rekrutierenden Wirkstoffs wie Odronextamab, aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven, Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, waren gut handhabbar. So ließen sich insbesondere Ereignisse von CRS, IRR, TLS, Infektionen und Neurotoxizität, u. a. durch die Optimierung des Dosissteigerungsschemas und weiterer prophylaktischer Maßnahmen, in Häufigkeit und Schweregrad minimieren, sodass hohe Behandlungs- und geringe Therapieabbruchraten aufgrund von UE erreicht werden konnten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Somit wird von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

In der Studie ELM-2 war gemäß SAP für den primären Endpunkt ORR eine Reihe von explorativen, rein deskriptiven Subgruppenanalysen nach verschiedenen demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika präspezifiziert (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Neben präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden für den Studienbericht und im Rahmen des Zulassungsprozesses weitere Subgruppenanalysen für zusätzliche Charakteristika mit möglicher medizinischer Relevanz durchgeführt, auch für den Endpunkt CRR. Um eine differenzierte Beurteilung der Wirksamkeit von Odronextamab im vorliegenden heterogenen, stark vorbehandelten Patientenkollektiv zu ermöglichen, werden diese verfügbaren Subgruppenanalysen im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-71 gibt einen Überblick über die durchgeführten und nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen. Auf die Durchführung darüberhinausgehender *post-hoc*-Analysen wurde vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns mit rein deskriptiver Statistik ohne formale Hypothesentestung verzichtet.

Es werden sowohl Subgruppenanalysen auf Basis des primären Datenschnitts vom 31.01.2023 dargestellt als auch, soweit verfügbar, aktualisierte oder zusätzliche Subgruppenanalysen auf Basis des aktuellen Datenschnitts vom 20.10.2023, die im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt wurden. Die Operationalisierung der Endpunkte ORR und CRR entspricht jeweils der Beschreibung in Abschnitt 4.3.2.3.1.2. Angaben zu den untersuchten Subgruppenmerkmalen und den entsprechenden Baseline-Werten der Studienpopulationen finden sich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.2.3.2.1. Zu zwei Subgruppenmerkmalen, CD20-Expressionslevel gemäß Baseline-Tumorbiopsie und CD20-Expressionsstatus gemäß klinischer Datenbank, wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses Analysen nur für den aktuellen Datenschnitt nachträglich durchgeführt. Für die Subgruppenanalyse zum CD20-Expressionslevel gemäß Baseline-Tumorbiopsie wurden diejenigen Patienten identifiziert, für die eine Baseline-Tumorbiopsie vorlag, und anhand einer zentral durchgeführten immunhistochemischen Untersuchung das Ausmaß der CD20-Expression anhand des sog. H-Scores kategorisiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Für die Subgruppenanalyse zum CD20-Expressionsstatus gemäß klinischer Datenbank wurden, sofern verfügbar, die von den Prüfszentren in die klinische Datenbank eingetragenen Angaben zum CD20-Expressionsstatus der Patienten auf Basis lokaler Laborbeurteilung herangezogen, kategorisiert als CD20-positiv bzw. CD20-negativ (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	Studie Endpunkt	ELM-2	
		ORR	CRR
Alter (Altersgruppen 1)		●	○

Alter (Altersgruppen 2)	○	○
Geografische Region	●	○
Abstammung	○	○
ECOG-Status	●	○
Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt	●	○
Großvolumige Tumormasse (<i>bulky disease</i>)	●	○
FLIPI-Risikoscore	●	○
POD24	●	○
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	○	○
Vorherige auto-SZT	○	○
Refraktär auf letzte Vortherapie	○	○
Refraktär auf anti-CD20-Antikörper	○	○
Doppelt refraktär (auf anti-CD20-Antikörper und Alkylans)	○	○
Vorherige Behandlung mit R ² (Rituximab + Lenalidomid)	○	○
CD20-Expressionslevel gemäß Baseline-Tumorbiopsie (zentrale immunhistochemische Untersuchung)	○	○
CD20-Expressionsstatus gemäß klinischer Datenbank (lokale Laborbeurteilung)	○	○
●: Gemäß SAP präspezifizierte Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse (für Studienbericht oder im Zulassungsprozess). auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CD: cluster of differentiation; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>; ORR: Gesamtansprechrate; POD24: Progress innerhalb von 2 Jahren; SAP: statistischer Analyseplan.		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-72: Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, primärer Datenschnitt

Subgruppenanalysen zum primären Daten- schnitt vom 31.01.2022	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	ORR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	ORR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95-%-KI] ¹
Alter – Altersgruppen 1						
< 65 Jahre	42/46 (91,3 %) [79,2 %; 97,6 %]	38/46 (82,6 %) [68,6 %; 92,2 %]	29/33 (87,9 %) [71,8 %; 96,6 %]	26/33 (78,8 %) [61,1 %; 91,0 %]	71/79 (89,9 %) [81,0 %; 95,5 %]	64/79 (81,0 %) [70,6 %; 89,0 %]

Subgruppenanalysen zum primären Daten- schnitt vom 31.01.202	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹
≥ 65 Jahre	15/22 (68,2 %) [45,1 %; 86,1 %]	14/22 (63,6 %) [40,7 %; 82,8 %]	16/27 (59,3 %) [38,8 %; 77,6 %]	14/27 (51,9 %) [31,9 %; 71,3 %]	31/49 (63,3 %) [48,3 %; 76,6 %]	28/49 (57,1 %) [42,2 %; 71,2 %]
Alter – Altersgruppen 2						
< 65	42/46 (91,3 %) [79,2 %; 97,6 %]	38/46 (82,6 %) [68,6 %; 92,2 %]	29/33 (87,9 %) [71,8 %; 96,6 %]	26/33 (78,8 %) [61,1 %; 91,0 %]	71/79 (89,9 %) [81,0 %; 95,5 %]	64/79 (81,0 %) [70,6 %; 89,0 %]
≥ 65 bis < 75	12/16 (75,0 %) [47,6 %; 92,7 %]	11/16 (68,8 %) [41,3 %; 89,0 %]	13/21 (61,9 %) [38,4 %; 81,9 %]	12/21 (57,1 %) [34,0 %; 78,2 %]	25/37 (67,6 %) [50,2 %; 82,0 %]	23/37 (62,2 %) [44,8 %; 77,5 %]
≥ 75 Jahre	3/6 (50,0 %) [11,8 %; 88,2 %]	3/6 (50,0 %) [11,8 %; 88,2 %]	3/6 (50,0 %) [11,8 %; 88,2 %]	2/6 (33,3 %) [4,3 %; 77,7 %]	6/12 (50,0 %) [21,1 %; 78,9 %]	5/12 (41,7 %) [15,2 %; 72,3 %]
Geografische Region						
Nordamerika	11/13 (84,6 %) [54,6 %; 98,1 %]	11/13 (84,6 %) [54,6 %; 98,1 %]	2/4 (50,0 %) [6,8 %; 93,2 %]	2/4 (50,0 %) [6,8 %; 93,2 %]	13/17 (76,5 %) [50,1 %; 93,2 %]	13/17 (76,5 %) [50,1 %; 93,2 %]
Europa	29/38 (76,3 %) [59,8 %; 88,6 %]	25/38 (65,8 %) [48,6 %; 80,4 %]	26/32 (81,3 %) [63,6 %; 92,8 %]	23/32 (71,9 %) [53,3 %; 86,3 %]	55/70 (78,6 %) [67,1 %; 87,5 %]	48/70 (68,6 %) [56,4 %; 79,1 %]
Asien-Pazifik	17/17 (100,0 %) [80,5 %; 100,0 %]	16/17 (94,1 %) [71,3 %; 99,9 %]	17/24 (70,8 %) [48,9 %; 87,4 %]	15/24 (62,5 %) [40,6 %; 81,2 %]	34/41 (82,9 %) [67,9 %; 92,8 %]	31/41 (75,6 %) [59,7 %; 87,6 %]
Abstammung						
Weiß	31/39 (79,5 %) [63,5 %; 90,7 %]	29/39 (74,4 %) [57,9 %; 87,0 %]	29/40 (72,5 %) [56,1 %; 85,4 %]	25/40 (62,5 %) [45,8 %; 77,3 %]	60/79 (75,9 %) [65,0 %; 84,9 %]	54/79 (68,4 %) [56,9 %; 78,4 %]
Asiatisch	15/15 (100,0 %) [78,2 %; 100,0 %]	14/15 (93,3 %) [68,1 %; 99,8 %]	15/19 (78,9 %) [54,4 %; 93,9 %]	14/19 (73,7 %) [48,8 %; 90,9 %]	30/34 (88,2 %) [72,5 %; 96,7 %]	28/34 (82,4 %) [65,5 %; 93,2 %]

Subgruppenanalysen zum primären Daten- schnitt vom 31.01.202	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR: n/N (%) [95%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95%-KI] ¹	ORR: n/N (%) [95%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95%-KI] ¹	ORR: n/N (%) [95%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95%-KI] ¹
Andere	11/14 (78,6 %) [49,2 %; 95,3 %]	9/14 (64,3 %) [35,1 %; 87,2 %]	1/1 (100,0 %) [2,5 %; 100,0 %]	1/1 (100,0 %) [2,5 %; 100,0 %]	12/15 (80,0 %) [51,9 %; 95,7 %]	10/15 (66,7 %) [38,4 %; 88,2 %]
ECOG-Status						
0	34/38 (89,5 %) [75,2 %; 97,1 %]	31/38 (81,6 %) [65,7 %; 92,3 %]	22/27 (81,5 %) [61,9 %; 93,7 %]	20/27 (74,1 %) [53,7 %; 88,9 %]	56/65 (86,2 %) [75,3 %; 93,5 %]	51/65 (78,5 %) [66,5 %; 87,7 %]
1	23/29 (79,3 %) [60,3 %; 92,0 %]	21/29 (72,4 %) [52,8 %; 87,3 %]	23/33 (69,7 %) [51,3 %; 84,4 %]	20/33 (60,6 %) [42,1 %; 77,1 %]	46/62 (74,2 %) [61,5 %; 84,5 %]	41/62 (66,1 %) [53,0 %; 77,7 %]
Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt						
I–II	10/10 (100,0 %) [69,2 %; 100,0 %]	9/10 (90,0 %) [55,5 %; 99,7 %]	8/9 (88,9 %) [51,8 %; 99,7 %]	7/9 (77,8 %) [40,0 %; 97,2 %]	18/19 (94,7 %) [74,0 %; 99,9 %]	16/19 (84,2 %) [60,4 %; 96,6 %]
III–IV	47/58 (81,0 %) [68,6 %; 90,1 %]	43/58 (74,1 %) [61,0 %; 84,7 %]	37/51 (72,5 %) [58,3 %; 84,1 %]	33/51 (64,7 %) [50,1 %; 77,6 %]	84/109 (77,1 %) [68,0 %; 84,6 %]	76/109 (69,7 %) [60,2 %; 78,2 %]
Großvolumige Tumormasse (bulky disease)						
Ja	7/10 (70,0 %) [34,8 %; 93,3 %]	7/10 (70,0 %) [34,8 %; 93,3 %]	4/8 (50,0 %) [15,7 %; 84,3 %]	4/8 (50,0 %) [15,7 %; 84,3 %]	11/18 (61,1 %) [35,7 %; 82,7 %]	11/18 (61,1 %) [35,7 %; 82,7 %]
Nein	50/58 (86,2 %) [74,6 %; 93,9 %]	45/58 (77,6 %) [64,7 %; 87,5 %]	41/52 (78,8 %) [65,3 %; 88,9 %]	36/52 (69,2 %) [54,9 %; 81,3 %]	91/110 (82,7 %) [74,3 %; 89,3 %]	81/110 (73,6 %) [64,4 %; 81,6 %]
FLIPI-Risikoscore						
Niedrig (0–1)	11/11 (100,0 %) [71,5 %; 100,0 %]	10/11 (90,9 %) [58,7 %; 99,8 %]	10/10 (100,0 %) [69,2 %; 100,0 %]	8/10 (80,0 %) [44,4 %; 97,5 %]	21/21 (100,0 %) [83,9 %; 100,0 %]	18/21 (85,7 %) [63,7 %; 97,0 %]
Intermediär (2)	13/18 (72,2 %)	12/18 (66,7 %)	11/15 (73,3 %)	11/15 (73,3 %)	24/33 (72,7 %)	23/33 (69,7 %)

Subgruppenanalysen zum primären Daten- schnitt vom 31.01.202	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹
	[46,5 %; 90,3 %]	[41,0 %; 86,7 %]	[4,9 %; 92,2 %]	[44,9 %; 92,2 %]	[54,5 %; 86,7 %]	[51,3 %; 84,4 %]
Hoch (3–5)	33/39 (84,6 %) [69,5 %; 94,1 %]	30/39 (76,9 %) [60,7 %; 88,9 %]	24/35 (68,6 %) [50,7 %; 83,1 %]	21/35 (60,0 %) [42,1 %; 76,1 %]	57/74 (77,0 %) [65,8 %; 86,0 %]	51/74 (68,9 %) [57,1 %; 79,2 %]
POD24						
Ja	29/35 (82,9 %) [66,4 %; 93,4 %]	26/35 (74,3 %) [56,7 %; 87,5 %]	21/28 (75,0 %) [55,1 %; 89,3 %]	18/28 (64,3 %) [44,1 %; 81,4 %]	50/63 (79,4 %) [67,3 %; 88,5 %]	44/63 (69,8 %) [57,0 %; 80,8 %]
Nein	28/33 (84,8 %) [68,1 %; 94,9 %]	26/33 (78,8 %) [61,1 %; 91,0 %]	24/32 (75,0 %) [56,6 %; 88,5 %]	22/32 (68,8 %) [50,0 %; 83,9 %]	52/65 (80,0 %) [68,2 %; 88,9 %]	48/65 (73,8 %) [61,5 %; 84,0 %]
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien						
2	23/27 (85,2 %) [66,3 %; 95,8 %]	20/27 (74,1 %) [53,7 %; 88,9 %]	27/32 (84,4 %) [67,2 %; 94,7 %]	26/32 (81,3 %) [63,6 %; 92,8 %]	50/59 (84,7 %) [73,0 %; 92,8 %]	46/59 (78,0 %) [65,3 %; 87,7 %]
> 2	34/41 (82,9 %) [67,9 %; 92,8 %]	32/41 (78,0 %) [62,4 %; 89,4 %]	18/28 (64,3 %) [44,1 %; 81,4 %]	14/28 (50,0 %) [30,6 %; 69,4 %]	52/69 (75,4 %) [63,5 %; 84,9 %]	46/69 (66,7 %) [54,3 %; 77,6 %]
Vorherige auto-SZT						
Ja	22/25 (88,0 %) [68,8 %; 97,5 %]	20/25 (80,0 %) [59,3 %; 93,2 %]	11/14 (78,6 %) [49,2 %; 95,3 %]	9/14 (64,3 %) [35,1 %; 87,2 %]	33/39 (84,6 %) [69,5 %; 94,1 %]	29/39 (74,4 %) [57,9 %; 87,0 %]
Nein	35/43 (81,4 %) [66,6 %; 91,6 %]	32/43 (74,4 %) [58,8 %; 86,5 %]	34/46 (73,9 %) [58,9 %; 85,7 %]	31/46 (67,4 %) [52,0 %; 80,5 %]	69/89 (77,5 %) [67,4 %; 85,7 %]	63/89 (70,8 %) [60,2 %; 79,9 %]
Refraktär auf letzte Vorthherapie						
Ja	41/51 (80,4 %) [66,9 %; 90,2 %]	38/51 (74,5 %) [60,4 %; 85,7 %]	30/41 (73,2 %) [57,1 %; 85,8 %]	26/41 (63,4 %) [46,9 %; 77,9 %]	71/92 (77,2 %) [67,2 %; 85,3 %]	64/92 (69,6 %) [59,1 %; 78,7 %]

Subgruppenanalysen zum primären Daten- schnitt vom 31.01.202	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹
Nein	16/17 (94,1 %) [71,3 %; 99,9 %]	14/17 (82,4 %) [56,6 %; 96,2 %]	15/19 (78,9 %) [54,4 %; 93,9 %]	14/19 (73,7 %) [48,8 %; 90,9 %]	31/36 (86,1 %) [70,5 %; 95,3 %]	28/36 (77,8 %) [60,8 %; 89,9 %]
Refraktär auf anti-CD20-Antikörper						
Ja	43/52 (82,7 %) [69,7 %; 91,8 %]	38/52 (73,1 %) [59,0 %; 84,4 %]	31/43 (72,1 %) [56,3 %; 84,7 %]	26/43 (60,5 %) [44,4 %; 75,0 %]	74/95 (77,9 %) [68,2 %; 85,8 %]	64/95 (67,4 %) [57,0 %; 76,6 %]
Nein	14/16 (87,5 %) [61,7 %; 98,4 %]	14/16 (87,5 %) [61,7 %; 98,4 %]	14/17 (82,4 %) [56,6 %; 96,2 %]	14/17 (82,4 %) [56,6 %; 96,2 %]	28/33 (84,8 %) [68,1 %; 94,9 %]	28/33 (84,8 %) [68,1 %; 94,9 %]
Doppelt refraktär (auf anti-CD20-Antikörper und Alkylans)						
Ja	21/27 (77,8 %) [57,7 %; 91,4 %]	20/27 (74,1 %) [53,7 %; 88,9 %]	18/27 (66,7 %) [46,0 %; 83,5 %]	15/27 (55,6 %) [35,3 %; 74,5 %]	39/54 (72,2 %) [58,4 %; 83,5 %]	35/54 (64,8 %) [50,6 %; 77,3 %]
Nein	36/41 (87,8 %) [73,8 %; 95,9 %]	32/41 (78,0 %) [62,4 %; 89,4 %]	27/33 (81,8 %) [64,5 %; 93,0 %]	25/33 (75,8 %) [57,7 %; 88,9 %]	63/74 (85,1 %) [75,0 %; 92,3 %]	57/74 (77,0 %) [65,8 %; 86,0 %]
Vorherige Behandlung mit R² (Rituximab + Lenalidomid)						
Ja	4/6 (66,7 %) [22,3 %; 95,7 %]	4/6 (66,7 %) [22,3 %; 95,7 %]	7/11 (63,6 %) [30,8 %; 89,1 %]	5/11 (45,5 %) [16,7 %; 76,6 %]	11/17 (64,7 %) [38,3 %; 85,8 %]	9/17 (52,9 %) [27,8 %; 77,0 %]
Nein	53/62 (85,5 %) [74,2 %; 93,1 %]	48/62 (77,4 %) [65,0 %; 87,1 %]	38/49 (77,6 %) [63,4 %; 88,2 %]	35/49 (71,4 %) [56,7 %; 83,4 %]	91/111 (82,0 %) [73,6 %; 88,6 %]	83/111 (74,8 %) [65,6 %; 82,5 %]
1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CD: <i>cluster of differentiation</i>; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrate; POD24: Progress innerhalb von 2 Jahren; SAP: statistischer Analyseplan.						

Tabelle 4-73: Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ELM-2, aktueller Datenschnitt

Subgruppenanalysen zum aktuellen Daten- schnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹
Alter – Altersgruppen 1						
< 65 Jahre	42/46 (91,3 %) [79,2 %; 97,6 %]	38/46 (82,6 %) [68,6 %; 92,2 %]	29/33 (87,9 %) [71,8 %; 96,6 %]	27/33 (81,8 %) [64,5 %; 93,0 %]	71/79 (89,9 %) [81,0 %; 95,5 %]	65/79 (82,3 %) [72,1 %; 90,0 %]
≥ 65 Jahre	15/22 (68,2 %) [45,1 %; 86,1 %]	14/22 (63,6 %) [40,7 %; 82,8 %]	17/27 (63,0 %) [42,4 %; 80,6 %]	15/27 (55,6 %) [35,3 %; 74,5 %]	32/49 (65,3 %) [50,4 %; 78,3 %]	29/49 (59,2 %) [44,2 %; 73,0 %]
Alter – Altersgruppen 2						
< 65	42/46 (91,3 %) [79,2 %; 97,6 %]	38/46 (82,6 %) [68,6 %; 92,2 %]	29/33 (87,9 %) [71,8 %; 96,6 %]	27/33 (81,8 %) [64,5 %; 93,0 %]	71/79 (89,9 %) [81,0 %; 95,5 %]	65/79 (82,3 %) [72,1 %; 90,0 %]
≥ 65 bis < 75	12/16 (75,0 %) [47,6 %; 92,7 %]	11/16 (68,8 %) [41,3 %; 89,0 %]	14/21 (66,7 %) [43,0 %; 85,4 %]	13/21 (61,9 %) [38,4 %; 81,9 %]	26/37 (70,3 %) [53,0 %; 84,1 %]	24/37 (64,9 %) [47,5 %; 79,8 %]
≥ 75 Jahre	3/6 (50,0 %) [11,8 %; 88,2 %]	3/6 (50,0 %) [11,8 %; 88,2 %]	3/6 (50,0 %) [11,8 %; 88,2 %]	2/6 (33,3 %) [4,3 %; 77,7 %]	6/12 (50,0 %) [21,1 %; 78,9 %]	5/12 (41,7 %) [15,2 %; 72,3 %]
Geografische Region						
Nordamerika	11/13 (84,6 %) [54,6 %; 98,1 %]	11/13 (84,6 %) [54,6 %; 98,1 %]	2/4 (50,0 %) [6,8 %; 93,2 %]	2/4 (50,0 %) [6,8 %; 93,2 %]	13/17 (76,5 %) [50,1 %; 93,2 %]	13/17 (76,5 %) [50,1 %; 93,2 %]
Europa	29/38 (76,3 %) [59,8 %; 88,6 %]	25/38 (65,8 %) [48,6 %; 80,4 %]	27/32 (84,4 %) [67,2 %; 94,7 %]	25/32 (78,1 %) [60,0 %; 90,7 %]	56/70 (80,0 %) [68,7 %; 88,6 %]	50/70 (71,4 %) [59,4 %; 81,6 %]
Asien-Pazifik	17/17 (100,0 %) [80,5 %; 100,0 %]	16/17 (94,1 %) [71,3 %; 99,9 %]	17/24 (70,8 %) [48,9 %; 87,4 %]	15/24 (62,5 %) [40,6 %; 81,2 %]	34/41 (82,9 %) [67,9 %; 92,8 %]	31/41 (75,6 %) [59,7 %; 87,6 %]

Subgruppenanalysen zum aktuellen Daten- schnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹	n/N (%) [95%-KI] ¹
Abstammung						
Weiß	31/39 (79,5 %) [63,5 %; 90,7 %]	29/39 (74,4 %) [57,9 %; 87,0 %]	30/40 (75,0 %) [58,8 %; 87,3 %]	27/40 (67,5 %) [50,9 %; 81,4 %]	61/79 (77,2 %) [66,4 %; 85,9 %]	56/79 (70,9 %) [59,6 %; 80,6 %]
Asiatisch	15/15 (100,0 %) [78,2 %; 100,0 %]	14/15 (93,3 %) [68,1 %; 99,8 %]	15/19 (78,9 %) [54,4 %; 93,9 %]	14/19 (73,7 %) [48,8 %; 90,9 %]	30/34 (88,2 %) [72,5 %; 96,7 %]	28/34 (82,4 %) [65,5 %; 93,2 %]
Andere	11/14 (78,6 %) [49,2 %; 95,3 %]	9/14 (64,3 %) [35,1 %; 87,2 %]	1/1 (100,0 %) [2,5 %; 100,0 %]	1/1 (100,0 %) [2,5 %; 100,0 %]	12/15 (80,0 %) [51,9 %; 95,7 %]	10/15 (66,7 %) [38,4 %; 88,2 %]
ECOG-Status						
0	34/38 (89,5 %) [75,2 %; 97,1 %]	31/38 (81,6 %) [65,7 %; 92,3 %]	22/27 (81,5 %) [61,9 %; 93,7 %]	21/27 (77,8 %) [57,7 %; 91,4 %]	56/65 (86,2 %) [75,3 %; 93,5 %]	52/65 (80,0 %) [68,2 %; 88,9 %]
1	23/29 (79,3 %) [60,3 %; 92,0 %]	21/29 (72,4 %) [52,8 %; 87,3 %]	24/33 (72,7 %) [54,5 %; 86,7 %]	21/33 (63,6 %) [45,1 %; 79,6 %]	47/62 (75,8 %) [63,3 %; 85,8 %]	42/62 (67,7 %) [54,7 %; 79,1 %]
Ann-Arbor-Stadium bei Studieneintritt						
I–II	10/10 (100,0 %) [69,2 %; 100,0 %]	9/10 (90,0 %) [55,5 %; 99,7 %]	8/9 (88,9 %) [51,8 %; 99,7 %]	7/9 (77,8 %) [40,0 %; 97,2 %]	18/19 (94,7 %) [74,0 %; 99,9 %]	16/19 (84,2 %) [60,4 %; 96,6 %]
III–IV	47/58 (81,0 %) [68,6 %; 90,1 %]	43/58 (74,1 %) [61,0 %; 84,7 %]	38/51 (74,5 %) [60,4 %; 85,7 %]	35/51 (68,6 %) [54,1 %; 80,9 %]	85/109 (78,0 %) [69,0 %; 85,4 %]	78/109 (71,6 %) [62,1 %; 79,8 %]
Großvolumige Tumormasse (<i>bulky disease</i>)						
Ja	7/10 (70,0 %) [34,8 %; 93,3 %]	7/10 (70,0 %) [34,8 %; 93,3 %]	4/8 (50,0 %) [15,7 %; 84,3 %]	4/8 (50,0 %) [15,7 %; 84,3 %]	11/18 (61,1 %) [35,7 %; 82,7 %]	11/18 (61,1 %) [35,7 %; 82,7 %]
Nein	50/58 (86,2 %)	45/58 (77,6 %)	42/52 (80,8 %)	38/52 (73,1 %)	92/110 (83,6 %)	83/110 (75,5 %)

Subgruppenanalysen zum aktuellen Daten- schnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹
	[74,6 %; 93,9 %]	[64,7 %; 87,5 %]	[67,5 %; 90,4 %]	[59,0 %; 84,4 %]	[75,4 %; 90,0 %]	[66,3 %; 83,2 %]
FLIPI-Risikoscore						
Niedrig (0–1)	11/11 (100,0 %) [71,5 %; 100,0 %]	10/11 (90,9 %) [58,7 %; 99,8 %]	10/10 (100,0 %) [69,2 %; 100,0 %]	9/10 (90,0 %) [55,5 %; 99,7 %]	21/21 (100,0 %) [83,9 %; 100,0 %]	19/21 (90,5 %) [69,6 %; 98,8 %]
Intermediär (2)	13/18 (72,2 %) [46,5 %; 90,3 %]	12/18 (66,7 %) [41,0 %; 86,7 %]	11/15 (73,3 %) [44,9 %; 92,2 %]	11/15 (73,3 %) [44,9 %; 92,2 %]	24/33 (72,7 %) [54,5 %; 86,7 %]	23/33 (69,7 %) [51,3 %; 84,4 %]
Hoch (3–5)	33/39 (84,6 %) [69,5 %; 94,1 %]	30/39 (76,9 %) [60,7 %; 88,9 %]	25/35 (71,4 %) [53,7 %; 85,4 %]	22/35 (62,9 %) [44,9 %; 78,5 %]	58/74 (78,4 %) [67,3 %; 87,1 %]	52/74 (70,3 %) [58,5 %; 80,3 %]
POD24						
Ja	29/35 (82,9 %) [66,4 %; 93,4 %]	26/35 (74,3 %) [56,7 %; 87,5 %]	22/28 (78,6 %) [59,0 %; 91,7 %]	20/28 (71,4 %) [51,3 %; 86,8 %]	51/63 (81,0 %) [69,1 %; 89,8 %]	46/63 (73,0 %) [60,3 %; 83,4 %]
Nein	28/33 (84,8 %) [68,1 %; 94,9 %]	26/33 (78,8 %) [61,1 %; 91,0 %]	24/32 (75,0 %) [56,6 %; 88,5 %]	22/32 (68,8 %) [50,0 %; 83,9 %]	52/65 (80,0 %) [68,2 %; 88,9 %]	48/65 (73,8 %) [61,5 %; 84,0 %]
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien						
2	23/27 (85,2 %) [66,3 %; 95,8 %]	20/27 (74,1 %) [53,7 %; 88,9 %]	27/32 (84,4 %) [67,2 %; 94,7 %]	26/32 (81,3 %) [63,6 %; 92,8 %]	50/59 (84,7 %) [73,0 %; 92,8 %]	46/59 (78,0 %) [65,3 %; 87,7 %]
> 2	34/41 (82,9 %) [67,9 %; 92,8 %]	32/41 (78,0 %) [62,4 %; 89,4 %]	19/28 (67,9 %) [47,6 %; 84,1 %]	16/28 (57,1 %) [37,2 %; 75,5 %]	53/69 (76,8 %) [65,1 %; 86,1 %]	48/69 (69,6 %) [57,3 %; 80,1 %]

Subgruppenanalysen zum aktuellen Daten- schnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹
Vorherige auto-SZT						
Ja	22/25 (88,0 %) [68,8 %; 97,5 %]	20/25 (80,0 %) [59,3 %; 93,2 %]	11/14 (78,6 %) [49,2 %; 95,3 %]	10/14 (71,4 %) [41,9 %; 91,6 %]	33/39 (84,6 %) [69,5 %; 94,1 %]	30/39 (76,9 %) [60,7 %; 88,9 %]
Nein	35/43 (81,4 %) [66,6 %; 91,6 %]	32/43 (74,4 %) [58,8 %; 86,5 %]	35/46 (76,1 %) [61,2 %; 87,4 %]	32/46 (69,6 %) [54,2 %; 82,3 %]	70/89 (78,7 %) [68,7 %; 86,6 %]	64/89 (71,9 %) [61,4 %; 80,9 %]
Refraktär auf letzte Vorthherapie						
Ja	41/51 (80,4 %) [66,9 %; 90,2 %]	38/51 (74,5 %) [60,4 %; 85,7 %]	31/41 (75,6 %) [59,7 %; 87,6 %]	28/41 (68,3 %) [51,9 %; 81,9 %]	72/92 (78,3 %) [68,4 %; 86,2 %]	66/92 (71,7 %) [61,4 %; 80,6 %]
Nein	16/17 (94,1 %) [71,3 %; 99,9 %]	14/17 (82,4 %) [56,6 %; 96,2 %]	15/19 (78,9 %) [54,4 %; 93,9 %]	14/19 (73,7 %) [48,8 %; 90,9 %]	31/36 (86,1 %) [70,5 %; 95,3 %]	28/36 (77,8 %) [60,8 %; 89,9 %]
Refraktär auf anti-CD20-Antikörper						
Ja	43/52 (82,7 %) [69,7 %; 91,8 %]	38/52 (73,1 %) [59,0 %; 84,4 %]	32/43 (74,4 %) [58,8 %; 86,5 %]	28/43 (65,1 %) [49,1 %; 79,0 %]	75/95 (78,9 %) [69,4 %; 86,6 %]	66/95 (69,5 %) [59,2 %; 78,5 %]
Nein	14/16 (87,5 %) [61,7 %; 98,4 %]	14/16 (87,5 %) [61,7 %; 98,4 %]	14/17 (82,4 %) [56,6 %; 96,2 %]	14/17 (82,4 %) [56,6 %; 96,2 %]	28/33 (84,8 %) [68,1 %; 94,9 %]	28/33 (84,8 %) [68,1 %; 94,9 %]
Doppelt refraktär (auf anti-CD20-Antikörper und Alkylans)						
Ja	20/26 (76,9 %) [56,4 %; 91,0 %]	19/26 (73,1 %) [52,2 %; 88,4 %]	19/27 (70,4 %) [49,8 %; 86,2 %]	17/27 (63,0 %) [42,4 %; 80,6 %]	39/53 (73,6 %) [59,7 %; 84,7 %]	36/53 (67,9 %) [53,7 %; 80,1 %]
Nein	37/42 (88,1 %) [74,4 %; 96,0 %]	33/42 (78,6 %) [63,2 %; 89,7 %]	27/33 (81,8 %) [64,5 %; 93,0 %]	25/33 (75,8 %) [57,7 %; 88,9 %]	64/75 (85,3 %) [75,3 %; 92,4 %]	58/75 (77,3 %) [66,2 %; 86,2 %]

Subgruppenanalysen zum aktuellen Daten- schnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:	ORR:	CRR:
	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹	n/N (%) [95-%-KI] ¹
Vorherige Behandlung mit R ² (Rituximab + Lenalidomid)						
Ja	4/6 (66,7 %) [22,3 %; 95,7 %]	4/6 (66,7 %) [22,3 %; 95,7 %]	7/11 (63,6 %) [30,8 %; 89,1 %]	6/11 (54,5 %) [23,4 %; 83,3 %]	11/17 (64,7 %) [38,3 %; 85,8 %]	10/17 (58,8 %) [32,9 %; 81,6 %]
Nein	53/62 (85,5 %) [74,2 %; 93,1 %]	48/62 (77,4 %) [65,0 %; 87,1 %]	39/49 (79,6 %) [65,7 %; 89,8 %]	36/49 (73,5 %) [58,9 %; 85,1 %]	92/111 (82,9 %) [74,6 %; 89,4 %]	84/111 (75,7 %) [66,6 %; 83,3 %]
CD20-Expressionslevel gemäß Baseline-Tumorbiopsie (zentrale immunhistochemische Untersuchung) (nur für Subset von N' = 71 Patienten mit verfügbarer Baseline-Tumorbiopsie)						
Negativ (H-Score 0 bis < 1)	Nicht getrennt nach Dosissteigerungsschema ausgewertet.				4/8 (50,0 %) [15,7 %; 84,3 %]	4/8 (50,0 %) [15,7 %; 84,3 %]
Niedrig (H-Score 1 bis < 51)					12/16 (75,0 %) [47,6 %; 92,7 %]	11/16 (68,8 %) [41,3 %; 89,0 %]
Intermediär (H-Score 51 bis < 151)					42/47 (89,4 %) 76,9 %; 96,5 %]	39/47 (83,0 %) [69,2 %; 92,4 %]
Hoch (H-Score ≥ 151)					0/0 (NE) [NE]	0/0 (NE) [NE]
CD20-Expressionsstatus gemäß klinischer Datenbank (lokale Laborbeurteilung) (nur für Subset von N' = 112 Patienten mit Angabe zur CD20-Expression in klinischer Datenbank)						
Negativ (keine CD20-Expression gemäß lokalem Labor)	Nicht getrennt nach Dosissteigerungsschema ausgewertet.				9/16 (56,3 %) [29,9 %; 80,3 %]	8/16 (50,0 %) [24,7 %; 75,3 %]
Positiv (CD20-Expression jeglichen Levels gemäß lokalem Labor)					84/96 (87,5 %) [79,2 %; 93,4 %]	78/96 (81,3 %) [72,0 %; 88,5 %]
1) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CD: cluster of differentiation; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index;						

Subgruppenanalysen zum aktuellen Daten- schnitt vom 20.10.2023	1/20/80 mg N = 68		0,7/4/20/80 mg N = 60		80 mg (Gesamt) N = 128	
	ORR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	ORR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	ORR: n/N (%) [95-%-KI] ¹	CRR: n/N (%) [95-%-KI] ¹
KI: Konfidenzintervall; NE: nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrate; POD24: Progress innerhalb von 2 Jahren; SAP: statistischer Analyseplan.						

Die in Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 ausführlich dargestellten Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu beiden verfügbaren Datenschnitten der Studie ELM-2 zeigen anhand der Gesamtansprechrate und der Rate des vollständigen Ansprechens eine Wirksamkeit von Odronextamab über alle untersuchten Subgruppenmerkmale hinweg. Diese umfassen diverse demografische, krankheitsspezifische und vorthherapiebezogene Charakteristika, die das heterogene Patientenkollektiv mit Vorliegen verschiedener Risikofaktoren widerspiegeln. In im Rahmen des Zulassungsprozesses zusätzlich durchgeführten Subgruppenanalysen gemäß dem CD20-Expressionsstatus und -level der Patienten wurde zudem eine Wirksamkeit von Odronextamab auch bei Patienten mit niedriger CD20-Expression beobachtet.

Fazit zu Subgruppenanalysen

Auch wenn eine abschließende Bewertung der Ergebnisse durch die explorative Natur der Subgruppenanalysen und die teilweise begrenzten Patientenzahlen erschwert wird, lässt sich zusammenfassend festhalten, dass hohe Ansprechraten unter Behandlung mit Odronextamab über alle untersuchten Subgruppen hinweg beobachtet wurden. Dies schließt Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ein, darunter Refraktärität in beliebiger Therapielinie, Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper, doppelte Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper und ein Alkylans, eine ungünstige Prognose gemäß FLIPI-Score sowie ein Frührezidiv innerhalb von 2 Jahren (POD24). Darüber hinaus zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige SZT und unabhängig vom Ausmaß der CD20-Expression. Somit kann auch ein stark vorbehandeltes und prognostisch äußerst ungünstiges Patientenkollektiv noch zu großen Teilen von Odronextamab profitieren.

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 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen			
	Studienbericht (primärer Datenschnitt)	Daten zu zusätzlichem Datenschnitt aus Zulassungsprozess	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
ELM-2	ja [30]	ja ¹	ja [28, 29]	ja [31]
1) Neben den Studienberichten zum jeweiligen ersten Datenschnitt liegen Regeneron als Sponsor weitere aktualisierte Auswertungen zu einem zusätzlichen Datenschnitt vor, der im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt wurde. Die entsprechenden Datentabellen und -abbildungen sind zusammen mit dem Studienbericht in Modul 5 des vorliegenden Dossiers abgelegt.				

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.

Als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-II-Studie ELM-2 dargestellt.

Als einarmige Studie ist ELM-2 gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns muss zwar grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, es wurden jedoch Maßnahmen zur Minimierung der Ergebnisunsicherheit auf Endpunktebene getroffen. Insbesondere wurden die zentralen Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von Odronextamab (Tumoransprechen, OS, PFS) objektiv erhoben. So erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee nach definierten, objektiven Parametern gemäß international etablierten Kriterien (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2) und wurde durch Sensitivitätsanalysen auf Basis der prüfärztlichen Beurteilung des Tumoransprechens bestätigt.

Im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des r/r FL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien besteht ohne wirksame Behandlung keine realistische Aussicht auf eine spontane Remission (vgl. Modul 3 B). Daher können methodisch valide Erfassungen des Tumoransprechens sowie der Dauer des PFS und des OS bei entsprechend großen Effekten auch im Rahmen einer einarmigen Studie als verlässlicher Nachweis der Wirksamkeit und somit des therapeutischen Nutzens für die Patienten herangezogen werden (vgl. auch Abschnitt 4.5.2). Für Odronextamab wurden deutliche, weitgehend konsistente Effekte über unterschiedliche Subgruppen von Patienten hinweg beobachtet.

Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Odronextamab basiert auf einer umfassenden Erhebung aller im Studienverlauf aufgetretener UE, einschließlich der Erfassung der Schwere der Ereignisse gemäß international etablierten Kriterien. Somit sind auch ohne Vergleichsarm valide Aussagen darüber möglich, inwieweit mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Odronextamab die Patienten belasten und in welchem Maße sie zu Therapieabbrüchen führen oder handhabbar sind.

Zusammengefasst liegt daher aufgrund der methodisch validen, weitgehend objektiven Endpunkterhebung und der Größe und Konsistenz der beobachteten Effekte eine hinreichend hohe Ergebnissicherheit für eine verlässliche Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab vor. Die Aussagekraft der Nachweise wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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 in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Odronextamab aus der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 sind in der folgenden Tabelle 4-75 zusammengefasst. Hierbei wurde für jeden Endpunkt die jeweils neueste verfügbare Auswertung herangezogen.

Im Anschluss werden diese Ergebnisse und weitere relevante Aspekte im Hinblick auf den damit für die Patienten verbundenen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen diskutiert.

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ELM-2

Endpunkt	Statistische Kenngröße
<i>Mortalität</i>	
Gesamtüberleben (OS)	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	37 (28,9 %)
Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI] ¹	NR [32,4; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten, % [95%-KI] ¹	86,2 [78,7; 91,2]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten, % [95%-KI] ¹	70,1 [59,7; 78,3]
<i>Morbidität</i>	
Tumoransprechen²	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI] ³	103 (80,5 %) [72,5 %; 86,9 %]
Rate des vollständigen Ansprechens (CRR), n (%) [95%-KI] ³	94 (73,4 %) [64,9 %; 80,9 %]
Rate des partiellen Ansprechens (PRR), n (%) [95%-KI] ³	9 (7,0 %) [3,3 %; 12,9 %]
Dauer des Ansprechens (DOR; Monate), Median [95%-KI] ¹	22,6 [17,7; NE]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR; Monate), Median [95%-KI] ¹	25,1 [20,5; NE]
Progressionsfreies Überleben (PFS)²	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Ereignisrate, n (%)	62 (48,4 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95%-KI] ¹	20,7 [17,2; 27,5]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 12 Monaten, % [95%-KI] ¹	66,2 [56,9; 74,0]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 24 Monaten, % [95%-KI] ¹	46,1 [35,1; 56,3]
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	
Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 140
Veränderung des LymS-Scores, LS-Mittelwert (SE) [95%-KI] ⁴	1,63 (0,55) [0,51; 2,74]
Anteile an Patienten mit verbessertem oder stabilem LymS-Score ⁵ , % (n/N')	
zu Woche 2	82,4 % (70/85)
zu Woche 10	87,7 % (57/65)
zu Woche 50	66,7 % (10/15)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ⁶ , (Monate), Median [95%-KI] ¹	
ohne Tod als Ereignis	NR [15,84; NE]
mit Tod als Ereignis	NR [15,84; NE]

Endpunkt	Statistische Kenngröße
<i>Nebenwirkungen/Verträglichkeit</i>	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Anteile an Patienten mit ≥ 1 Ereignis)	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 140
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	140 (100 %)
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)	88 (62,9 %)
Schwere UE, n (%)	116 (82,9 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	17 (12,1 %)
UE mit Todesfolge, n (%)	18 (12,9 %)
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. 2) Basierend auf IRC-Beurteilung des Tumoransprechens. 3) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 4) Schätzung mittels MMRM-Modells. 5) Als relevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte gewertet, entsprechend der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten. 6) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>least-squares</i> ; LymS: <i>Lymphoma Subscale</i> ; MMRM: <i>mixed model for repeated measures</i> ; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: objektive Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für Patienten mit r/r FL zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des OS. Auch zum neuesten verfügbaren Datenschnitt war die mediane Dauer des OS noch nicht erreicht, mit einer unteren Grenze des 95%-KI von 32,4 Monaten. Die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten zwölf Monate bzw. 24 Monate nach Baseline waren 86,2 % [78,7 %; 91,2 %] bzw. 70,1 % [59,7 %; 78,3 %].

Die Studienpopulation bildet ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. Die Patienten waren im Median mit 3 systemischen Therapielinien vorbehandelt (Spanne: 2–13), hatten zur Hälfte (50,0 %) ein Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24) erlitten und waren zu großen Teilen refraktär auf mindestens eine der Vorthérapien (84,3 %). Beim r/r FL nehmen die Wahrscheinlichkeit und Beständigkeit eines Therapieansprechens sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Zahl an Therapielinien ab [1, 2], sodass die Prognose für diese Patienten äußerst ungünstig ist. Vor diesem Hintergrund stellt die in den Studien beobachtete Dauer des OS für die Patienten eine bedeutende Verlängerung des Überlebens dar.

Die Daten zum OS sind vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten, die für Patienten mit r/r FL mit einer erhöhten Mortalität einherging. Eine im Zulassungsprozess durchgeführte Versorgungsdatenanalyse legt nahe, dass die Raten COVID-19-bezogener Todesfälle unter Odronextamab-Behandlung nicht höher als im Versorgungsalltag waren (vgl. auch Diskussion der UE mit Todesfolge im Abschnitt zu Nebenwirkungen/Verträglichkeit unten) [3].

Morbidität

Tumoransprechen

Unter der Therapie mit Odronextamab zeigten sich sehr hohe Ansprechraten. Zum aktuellen Datenschnitt lag die objektiv erfasste Gesamtansprechrates (ORR) bei 80,5 % (95%-KI: [72,5 %; 86,9 %]). Dabei zeigte der größte Teil (ca. 91 %) dieser Patienten mit Ansprechen ein vollständiges Ansprechen; die Rate des vollständigen Ansprechens (CRR) betrug 73,4 % [64,9 %; 80,9 %].

Die beobachteten Ansprechraten sind vergleichbar mit denen weiterer bispezifischer anti-CD20×anti-CD3 Antikörper (Mosunetuzumab und Epcoritamab) und der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen ciloleucel [3]. Diese teilweise erst seit kurzer Zeit im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe sind aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bereits die Therapieansätze der Wahl im deutschen Versorgungskontext (vgl. auch Modul 3 B). Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, die eine weitere neue, breit einsetzbare Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt (vgl. Modul 3 B), bestehen relevante Vorteile hinsichtlich der Ansprechraten, insbesondere der CRR (73,4 % vs. 39,3 %) [3].

Das Ansprechen auf Odronextamab war insbesondere bei Patienten mit CR langanhaltend. So betrug die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) 22,6 Monate [17,7; NE] und die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) 25,1 Monate [20,5; NE].

Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglichen kann.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Auch hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab. Zum neuesten verfügbaren Datenschnitt lag die mediane Dauer des objektiv erfassten PFS – bezogen auf alle Patienten der Auswertungspopulation, einschließlich Patienten ohne initiales Therapieansprechen – bei 20,7 Monaten (95%-KI: [17,2; 27,5]). Zwölf bzw. 24 Monate nach Baseline waren gemäß Kaplan-Meier-Schätzung noch 66,2 % [56,9 %; 74,0 %] bzw. 46,1 % [35,1 %; 56,3 %] aller Patienten rezidivfrei und am Leben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS

Die Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität unter der Behandlung mit Odronextamab wurde von den Patienten selbst anhand der FACT-LymS berichtet. Die Ergebnisse zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass die lymphomspezifische Lebensqualität bei einem Großteil der mit Odronextamab behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil bleibt oder sich tendenziell gar leicht bessert. So ergab eine MMRM-Analyse einen adjustierten Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte (bis Woche 50) hinweg gemittelte Veränderung des mittleren LymS-Scores vom Baselinewert von 1,63 Punkten (LS-Mittelwert; Standardabweichung: 0,55 Punkte, 95%-KI: [0,51 Punkte; 2,74 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren LymS-Scores, deren Ausmaß jedoch nicht die für ELM-2 prädefinierte klinische Relevanzschwelle von 5 Punkten erreichte. In einer Responderanalyse unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten für den LymS-Score war der Anteil an Patienten mit klinisch relevant verbesserter oder stabiler lymphomspezifischer Lebensqualität zu allen Erhebungszeitpunkten mit verfügbaren Daten für mehr als 10 Patienten höher als der Anteil an Patienten mit einer relevanten Verschlechterung. Zu Woche 2 lag der Anteil bei 82,4 %, zu Woche 10 bei 87,7 % und zu Woche 50 bei 66,7 %. Die Beständigkeit der lymphomspezifischen Lebensqualität wird auch durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median zum Zeitpunkt der Auswertung weder in der Hauptanalyse noch in einer zusätzlichen Analyse, die Todesfälle als Ereignisse der dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einbezog, erreicht war. Die untere Grenze des 95%-KI lag jeweils bei 15,84 Monaten.

Patienten mit FL erfahren nicht nur Belastungen durch die Grunderkrankung, sondern auch durch die erforderlichen, oft intensiven Therapien. Dies gilt insbesondere für stark vortherapierte Patienten mit r/r FL, beispielsweise aufgrund kumulativer Toxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen von Vortherapien – mit entsprechender Auswirkung auf die lymphomspezifische Lebensqualität. Daher haben für diese Patienten wirksame neue Therapieoptionen, unter denen die Lebensqualität aufrechterhalten werden kann – wie es für Odronextamab in Studie ELM-2 der Fall war –, einen besonders hohen Mehrwert.

Nebenwirkungen/Verträglichkeit

Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse

Für die untersuchten stark vorbehandelten Patientenkollektive in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r FL zeigte sich ein annehmbares und gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zwar waren Nebenwirkungen, wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r FL, in der Studie ELM-2 insgesamt häufig – UE traten bei 100 %, SUE bei 62,9 % und schwere UE bei 82,9 % der Patienten auf –, jedoch waren die Nebenwirkungen überwiegend gut handhabbar, sodass die meisten Patienten ihre Behandlung mit Odronextamab

beibehalten konnten und nur ein moderater Anteil von 12,1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Insbesondere waren spezifische Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-aktivierenden Wirkstoffs wie Odronextamab, aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, gut beherrschbar. So ließen sich Ereignisse von CRS, IRR, TLS, Infektionen und Neurotoxizität, die als UESI erfasst wurden, u. a. durch die Optimierung des Dosissteigerungsschemas und weiterer prophylaktischer Maßnahmen, in Häufigkeit und Schweregrad minimieren, sodass hohe Behandlungs- und geringe Therapieabbruchraten aufgrund von UE erreicht werden konnten (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5). Von einem schweren CRS (alle vom Grad 3) waren 5 Patienten (4,3 %) betroffen, davon jedoch nur ein einziger gemäß dem optimierten Dosissteigerungsschema behandelter Patient. Schwere IRR-Ereignisse (alle vom Grad 3) traten bei 7 Patienten (5,0 %) auf; ein TLS wurde für einen Patienten (0,7 %; Schweregrad 3) berichtet. Als Neurotoxizitätsereignisse wurden weit gefasst alle Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ berücksichtigt. Schwere Ereignisse (alle vom Grad 3 oder 4) in diesen SOC traten bei 8 Patienten (5,7 %) auf, davon keines in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“. Infektionen wurden erfasst anhand von Ereignissen der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Schwere Infektionen wurden für 50 Patienten (35,7 %) berichtet. Diese Rate schwerer Infektionen in ELM-2 ist hierbei vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie zu betrachten (siehe unten). Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten als schweres Ereignis für 11 Patienten (7,9 %) auf.

In ELM-2 hatten 18 Patienten (12,9 %) ein UE mit Todesfolge, die sich auf vier verschiedene SOC verteilen, wobei eine gewisse Häufung für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu erkennen ist. Gemäß prüfärztlicher Einschätzung stand für 3 Patienten (2,1 %) ein UE mit Todesfolge in Verbindung mit der Behandlung mit Odronextamab.

Die beobachtete mögliche Häufung von schweren Infektionsereignissen und Infektionen mit Todesfolge ist vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So wurde eine schwere COVID-19-Infektion für 10 Patienten (7,1 %) und eine COVID-19-Lungenentzündung für 9 Patienten (6,4 %) berichtet. Das einzige weitere infektionsbezogene PT, das als schweres Ereignis für mindestens 5 Patienten berichtet wurde, war Pneumonie (13 Patienten, 9,3 %). Die am häufigsten mit Todesfolge verbundenen PT waren COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung und Pneumonie (je 4 Patienten, 2,9 %). Alle sonstigen PT mit Todesfolge wurden jeweils nur für einen Patienten berichtet. Eine im Zulassungsprozess zur Kontextualisierung der Daten durchgeführte Versorgungsdatenanalyse legt nahe, dass die infektionsbedingte Mortalitätsrate für Patienten mit r/r FL unter Odronextamab-Behandlung gegenüber dem Versorgungsalltag nicht erhöht war [3].

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Odronextamab vergleichbar mit denen der bispezifischen anti-CD20×anti-CD3-Antikörper Mosunetuzumab und Epcoritamab, die bereits fester Bestandteil des Therapiestandards im deutschen Versorgungskontext sind (vgl. auch

Modul 3 B) [3, 4]. Insbesondere demonstrierte Odronextamab niedrige Raten eines schweren CRS als grundsätzlichem mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziiertem Risiko. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema trat studienübergreifend ein CRS des Grads 3 bei 1,3 % der Patienten mit r/r FL auf, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf [5].

Fazit zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Odronextamab

Zusammengefasst unterstreichen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 eindrücklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Odronextamab zeigte in einem heterogenen Kollektiv mehrfach vorbehandelter Patienten konsistent hohe Ansprechraten, einschließlich sehr hoher Raten des vollständigen Ansprechens, über diverse Subgruppen hinweg. Dies schließt Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ein, darunter Refraktärität in beliebiger Therapielinie, Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper, doppelte Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper und ein Alkylans, eine ungünstige Prognose gemäß FLIPI-Score sowie ein Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24). Darüber hinaus zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige SZT und unabhängig vom Ausmaß der CD20-Expression.

Durch die in den Studien demonstrierten langen Dauern des Therapieansprechens bietet Odronextamab den Patienten mit weit fortgeschrittenem r/r FL die Möglichkeit einer langfristigen deutlichen Verbesserung oder gar vollständigen Freiheit von Krankheitsanzeichen und den damit einhergehenden körperlichen und psychischen Belastungen.

Hierzu trägt auch bei, dass keine nachteiligen Effekte der Therapie mit Odronextamab auf die lymphomspezifische Lebensqualität beobachtet wurden, sondern die Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten über die Behandlung mit Odronextamab hinweg stabil blieb oder sich tendenziell sogar besserte. Dies ist für stark vorththerapierte Patienten mit r/r FL von besonderer Bedeutung, da diese nicht nur körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung ausgesetzt sind, sondern auch den langanhaltenden Nebenwirkungen durch die multiplen Linien oft intensiver Therapien, einschließlich teils kumulativer Toxizitäten.

Vor diesem Hintergrund ist auch das gut handhabbare Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil, das Odronextamab demonstrieren konnte, für die Patienten von entscheidender Bedeutung. Zwar traten Nebenwirkungen – wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r FL – unter Odronextamab insgesamt häufig auf, jedoch waren diese

überwiegend gut beherrschbar, sodass hohe Behandlungsraten erreicht wurden und nur ein moderater Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Odronextamab sind grundsätzlich vergleichbar mit denen der im Anwendungsgebiet des r/r FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und der bispezifischen Antikörper (Mosunetuzumab und Epcoritamab), die derzeit die Therapieansätze der Wahl für mehrfach vorththerapierte Patienten sind. Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab als weiterer neuartiger Therapieoption im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter Wirksamkeitsvorteil von Odronextamab insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines vollständigen Ansprechens. Hervorzuheben ist hierbei, dass Odronextamab eindrucklich eine breite Wirksamkeit über ein heterogenes, prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv hinweg demonstrieren konnte, einschließlich Patienten mit POD24 und Patienten mit niedriger CD20-Expression. Ein genereller Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien besteht in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *off-the-shelf*-Arzneimittel, dessen Einsatz keine langwierige individualisierte Herstellung erfordert und nicht auf spezialisierte Zentren beschränkt ist [3].

Somit ist Odronextamab eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r FL, von der auch stark vorththerapierte und therapierefraktäre Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren und äußerst ungünstiger Prognose noch zu großen Teilen und langfristig profitieren können. Aus Sicht von Regeneron sind diese unmittelbar patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Odronextamab auf Basis der im vorliegenden Dossier dargestellten Daten als „nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen“ zu werten.

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 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
FL: follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

RCT sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt wurden. Für den zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab liegen jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT vor (vgl. Abschnitt 4.3.1.1).

Odronextamab wurde entsprechend der Empfehlung des CHMP der EMA auf Basis der nicht-vergleichenden Phase-I- bzw. Phase-II-Studien ELM-1 und ELM-2 (bedingt) zugelassen (hierbei beruht der Nachweis der Wirksamkeit für das hier relevante Teilanwendungsgebiet des r/r FL auf den Ergebnissen von ELM-2) [3]. Solche (bedingten) Zulassungen auf Basis einarmiger Studien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet des mehrfach vorbehandelten r/r FL üblich (z. B. [34]), zum einen aufgrund des weiterhin hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs und zum anderen aufgrund der Tatsache, dass sich kein einheitlicher Therapiestandard als mögliche Vergleichstherapie bestimmen lässt. In diesem Zusammenhang ist auch die ausgeprägte Heterogenität des Patientenkollektivs, u. a. im Hinblick auf Alter, Komorbiditäten, zyto-/molekulargenetische Charakteristika, Patientenpräferenzen etc., zu betonen. Valide Aussagen zur Wirksamkeit eines Wirkstoffs sind im Anwendungsgebiet – bei hinreichend großem Ausmaß des beobachteten Behandlungseffekts – auch ohne Vorliegen eines Vergleichsarms möglich. Im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des r/r FL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ist die Prognose ungünstig und es besteht keine realistische Aussicht auf eine spontane Remission [1, 2]. Daher können methodisch valide Erfassungen des Tumorausprechens sowie der Dauer des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei entsprechend großen Effekten als verlässlicher Nachweis der Wirksamkeit und somit des therapeutischen Nutzens für die Patienten herangezogen werden.

Aus diesen Gründen werden die Methodik und Ergebnisse der Studie ELM-2 im vorliegenden Dossier zur Bewertung des klinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab umfassend dargestellt. Weitere relevante Studien mit Odronextamab wurden in einer systematischen Recherche nicht identifiziert (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.1), sodass die in diesem Dossier präsentierten Studienergebnisse die bestverfügbare Evidenz für Odronextamab darstellen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

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.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. (2023): Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Cancer; 23(1):74.
2. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. (2020): Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J; 10(7):74.
3. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Public assessment report Ordspono (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/006215/0000. [Zugriff: 27.11.2024]. URL:

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

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Public assessment report Tepkinly (EPAR) - extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005985/II/0001. [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tepinkly-h-c-005985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 5. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2024): Ordspono[®]; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: November 2024. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-018. VERTRAULICH.
 7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
 8. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): 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.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>.
 10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal; Arbeitspapier. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/GA23-03>.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 20. März 2025). [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
 12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014): Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology; 32(27):3059-67.
 13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OL_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2023): Onkopedia-Leitlinien: Follikuläres Lymphom (Stand: April 2023). [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

15. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [Zugriff: 07.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. [Zugriff: 07.05.2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
17. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. (2008): The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Annals of Oncology*; 19(3):570-6.
18. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D (2013): 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*; 2013:147176.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Mosunetuzumab. [Zugriff: 21.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5840/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Mosunetuzumab_D-825.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). [Zugriff: 21.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf.
21. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F (2008): Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*; 112(11):2376.
22. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P (2009): Estimating Clinically Meaningful Changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate: Results from a Clinical Trial of Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Value in Health*; 12(1):124-9.
23. Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, Dimier N, Kimby E, Lugtenburg PJ, et al. (2017): Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol*; 96(2):253-9.
24. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, Fleury I, McGuirk J, Holte H, et al. (2020): Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Advances*; 4(4):629-37.
25. Yost KJ, Eton DT (2005): Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof*; 28(2):172-91.
26. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. (2019): ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity

- Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 25(4):625-38.
27. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*; 124(2):188-95.
 28. Regeneron Pharmaceuticals (2019): R1979-ONC-1625|2017-002139-41|2024-511747-25-00 - A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Adult Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Been Previously Treated With Other Cancer Therapies (NCT03888105). Stand des Eintrags: 25.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>
 29. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): R1979-ONC-1625 - An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (2017-002139-41). [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41
 30. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): Clinical Study Report R1979-ONC-1625, Interim. VERTRAULICH.
 31. Kim TM, Taszner M, Novelli S, Cho SG, Villasboas JC, Merli M, et al. (2024): Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol*; 35(11):1039-47.
 32. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): CTD 2.7.4 Summary of Clinical Safety Odronextamab (FL grade 1-3a, DLBCL). VERTRAULICH.
 33. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Odronextamab (DLBCL). VERTRAULICH.
 34. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Public assessment report Lunsumio (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005680/0000. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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

Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2025 June 09	
Datum der Suche	10.06.2025	
Zeitsegment	1974 bis 09. Juni 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp odronextamab/	215
2	odronextamab.mp.	220
3	(REGN1979 or REGN-1979 or REGN 1979 or WHO 11035 or WHO-11035).mp.	62
4	ordspono.mp.	2
5	1 or 2 or 3 or 4	232
6	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.733.620
7	5 and 6	23

Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 09, 2025	
Datum der Suche	10.06.2025	
Zeitsegment	1946 bis 09. Juni 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	odronextamab.mp.	40
2	(REGN1979 or REGN-1979 or REGN 1979 or WHO 11035 or WHO-11035).mp.	3
3	ordspono.mp.	2
4	1 or 2 or 3	42
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.215.003
6	4 and 5	1

Tabelle 4-79 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2025	
Datum der Suche	10.06.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	odronextamab.mp.	19
2	(REGN1979 or REGN-1979 or REGN 1979 or WHO 11035 or WHO-11035).mp.	11
3	ordspono.mp.	0
4	1 or 2 or 3	20

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind im folgenden Anhang 4-A4 dokumentiert.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-80 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2025 June 09	
Datum der Suche	10.06.2025	
Zeitsegment	1974 bis 09. Juni 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp odronextamab/	215
2	odronextamab.mp.	220
3	(REGN1979 or REGN-1979 or REGN 1979 or WHO 11035 or WHO-11035).mp.	62
4	ordspono.mp.	2
5	1 or 2 or 3 or 4	232

Tabelle 4-81 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 09, 2025	
Datum der Suche	10.06.2025	
Zeitsegment	1946 bis 09. Juni 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	odronextamab.mp.	40
2	(REGN1979 or REGN-1979 or REGN 1979 or WHO 11035 or WHO-11035).mp.	3
3	ordspono.mp.	2
4	1 or 2 or 3	42

Tabelle 4-82 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	Ovid EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2025	
Datum der Suche	10.06.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	odronextamab.mp.	19
2	(REGN1979 or REGN-1979 or REGN 1979 or WHO 11035 or WHO-11035).mp.	11
3	ordspono.mp.	0
4	1 or 2 or 3	20

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

Tabelle 4-83 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.06.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	odronextamab OR ordspono OR REGN1979 OR REGN-1979 OR “REGN 1979” OR “WHO 11035” OR WHO-11035
Treffer	16

Tabelle 4-84 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.06.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	odronextamab OR ordspono OR REGN1979 OR REGN-1979 OR “REGN 1979” OR “WHO 11035” OR WHO-11035
Treffer	2

Tabelle 4-85 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	11.06.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	odronextamab OR ordspono OR REGN1979 OR REGN-1979 OR “REGN 1979” OR “WHO 11035” OR WHO-11035
Treffer	33 Einträge zu 16 Studien; davon ein Eintrag zu einer Studie, die nicht in den anderen durchsuchten Registern identifiziert wurde ¹ .
1) Die Suche im Studienregister WHO ICTRP wurde ergänzend durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.3.3). Der einzige Eintrag, der nicht auch in den anderen durchsuchten Studienregistern identifiziert wurde, ist mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind im folgenden Anhang 4-B4 dokumentiert.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-86 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.06.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	odronextamab OR ordspono OR REGN1979 OR REGN-1979 OR “REGN 1979” OR “WHO 11035” OR WHO-11035
Treffer	16

Tabelle 4-87 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.06.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	odronextamab OR ordspono OR REGN1979 OR REGN-1979 OR “REGN 1979” OR “WHO 11035” OR WHO-11035
Treffer	2

Tabelle 4-88 (Anhang): Suche im Studienregister WHO ICTRP – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	11.06.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	odronextamab OR ordspono OR REGN1979 OR REGN-1979 OR “REGN 1979” OR “WHO 11035” OR WHO-11035
Treffer	33 Einträge zu 16 Studien; davon ein Eintrag zu einer Studie, die nicht in den anderen durchsuchten Registern identifiziert wurde ¹ .
1) Die Suche im Studienregister WHO ICTRP wurde ergänzend durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.3.3). Der einzige Eintrag, der nicht auch in den anderen durchsuchten Studienregistern identifiziert wurde, ist mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.	

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

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

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

Nicht zutreffend. Alle Treffer der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden als Duplikate oder im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen, sodass keine Treffer im Volltext gesichtet wurden (Abbildung 4-1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente sind im folgenden Anhang 4-C4 dokumentiert.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-89 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Bannerji R. <i>et al.</i> (2022): Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. Lancet Haematol. Vol. 9 Issue 5 Pages e327-e339	A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien. Die eingeschlossenen Patienten mit FL erhielten überwiegend eine Dosierung, die nicht den Empfehlungen der finalen Fachinformation entspricht (vgl. auch Tabelle 4-30).

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

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

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

Tabelle 4-90 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R1979-ONC-1504 2015-001697-17 2023-508209-25-00 - A Study to Learn How Safe and Tolerable Odronextamab and Cemiplimab Are in Adult Patients With B-cell Malignancies (NCT02651662). Stand des Eintrags: 16.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02651662	A2
2	Regeneron Pharmaceuticals R1979-Odronextamab - A Compassionate Use (CU) Program of Odronextamab (NCT05619367). Stand des Eintrags: 27.01.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05619367	A5
3	University of California, Davis (2025): UCDC310 NCI-2025-00900 UCDC310 P30CA093373 UCHMC2329 R1979-HM-2494 - Odronextamab for the Treatment of Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Before and After Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (NCT06854159). Stand des Eintrags: 03.03.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06854159	A5
4	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R1979-HM-1333 2015-004491-30 2024-514938-20-00 - Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronextamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies (NCT02290951). Stand des Eintrags: 05.11.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951	A5
5	University of Washington (2025): RG1124641 NCI-2024-10534 FHIRB0020747 - Odronextamab for Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphomas Before CAR-T (NCT06784726). Stand des Eintrags: 23.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06784726	A2

6	City of Hope Medical Center (2025): 23667 NCI-2024-10074 23667 P30CA033572 - Zanubrutinib in Combination With Odronektamab for the Treatment of Patients With Richter's Transformation (NCT06735664). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735664	A2
7	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R5837-ONC-2019 2020-005084-32 2022-502137-26-00 - A Trial to Study if REGN5837 in Combination With Odronektamab is Safe for Adult Participants With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (NCT05685173). Stand des Eintrags: 27.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05685173	A2
8	University of Birmingham (2024): RG_21-124 ITCC-100 1004701 - A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NCT05991388). Stand des Eintrags: 08.11.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388	A1
9	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R1979-ONC-1625 2017-002139-41 2024-511747-25-00 - A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronektamab in Adult Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Been Previously Treated With Other Cancer Therapies (NCT03888105). Stand des Eintrags: 25.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105	A5
10	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-ONC-22102 2022-503092-28-00 - A Trial to Learn if Odronektamab Combined With Lenalidomide is Safe and Works Better Than Rituximab Combined With Lenalidomide in Adult Participants With Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma (NCT06149286). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149286	A2
11	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-ONC-2075 2022-502113-28-00 - A Trial to Learn if Odronektamab Combined With Chemotherapy is Safe and Well-Tolerated and How Well it Works Compared to Rituximab Combined With Chemotherapy for Adult Participants With Follicular Lymphoma (NCT06097364). Stand des Eintrags: 10.06.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097364	A2
12	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-HM-2298 2022-502660-20-00 - A Trial to Learn if Odronektamab is Safe and Well-Tolerated and How Well it Works Compared to Rituximab Combined With Different Types of Chemotherapy for Participants With Follicular Lymphoma (NCT06091254). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091254	A1
13	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-ONC-2105 2022-502785-25-00 - A Study to Compare How Well Odronektamab Combined With Chemotherapy Works and How Safe it is Against Rituximab Combined With Chemotherapy, in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (NCT06091865). Stand des Eintrags: 15.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091865	A2

14	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R1979-HM-2299 2022-502783-21-00 - A Trial to Learn How Effective and Safe Odronextamab is Compared to Standard of Care for Adult Participants With Previously Treated Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NCT06230224). Stand des Eintrags: 16.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230224	A1
15	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R1979-ONC-20103 - Real-World Clinical Outcomes in Adult Patients Who Initiate Systemic Treatment for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (NCT05338879). Stand des Eintrags: 18.10.2023. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338879	A2
16	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R1979-ONC-2090 - Real-World Clinical Outcomes in Adult Patients Who Initiate Systemic Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT05338892). Stand des Eintrags: 19.10.2023. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338892	A2
EU-CTR		
17	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): R1979-ONC-1625 - An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (2017-002139-41). [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41	A5
18	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2015): R1979-ONC-1504 - A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-CD20 x anti- CD3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 monoclonal antibody, in Patients with B-cell malignancies (2015-001697-17). [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001697-17	A2
WHO ICTRP¹		
19	University of Nottingham (2021): ISRCTN15677965 CPMS 47035 IRAS 285436 - Pandemic tracking of healthcare workers cohort and questionnaire study (ISRCTN15677965). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15677965	A1
Ausschlussgründe: A1 – Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien A3 – <i>Keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie</i> A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet A5 – Die Studie ist keine RCT A6 – <i>Keine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer</i> A7 – <i>nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern</i> A8 – <i>nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern</i> 1) Die Suche im Studienregister WHO ICTRP wurde ergänzend durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.3.3). Hier dokumentiert ist der einzige Eintrag, der nicht auch in den anderen durchsuchten Studienregistern identifiziert wurde. EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: <i>World Health Organization</i>.		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde eine kombinierte systematische Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen (nicht-vergleichende interventionelle Studien) durchgeführt. Die ausgeschlossenen Studien einschließlich Ausschlussgrund sind im folgenden Anhang 4-D4 dokumentiert.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-91 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R1979-ONC-1504 2015-001697-17 2023-508209-25-00 - A Study to Learn How Safe and Tolerable Odronextamab and Cemiplimab Are in Adult Patients With B-cell Malignancies (NCT02651662). Stand des Eintrags: 16.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02651662	A2
2	Regeneron Pharmaceuticals R1979-Odronextamab - A Compassionate Use (CU) Program of Odronextamab (NCT05619367). Stand des Eintrags: 27.01.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05619367	A4
3	University of California, Davis (2025): UCDC310 NCI-2025-00900 UCDC310 P30CA093373 UCHMC2329 R1979-HM-2494 - Odronextamab for the Treatment of Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Before and After Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (NCT06854159). Stand des Eintrags: 03.03.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06854159	A1
4	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R1979-HM-1333 2015-004491-30 2024-514938-20-00 - Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronextamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies (NCT02290951). Stand des Eintrags: 05.11.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951	A2

5	University of Washington (2025): RG1124641 NCI-2024-10534 FHIRB0020747 - Odronextamab for Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphomas Before CAR-T (NCT06784726). Stand des Eintrags: 23.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06784726	A2
6	City of Hope Medical Center (2025): 23667 NCI-2024-10074 23667 P30CA033572 - Zanubrutinib in Combination With Odronextamab for the Treatment of Patients With Richter's Transformation (NCT06735664). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735664	A2
7	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R5837-ONC-2019 2020-005084-32 2022-502137-26-00 - A Trial to Study if REGN5837 in Combination With Odronextamab is Safe for Adult Participants With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (NCT05685173). Stand des Eintrags: 27.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05685173	A2
8	University of Birmingham (2024): RG_21-124 ITCC-100 1004701 - A Global Study of Novel Agents in Paediatric and Adolescent Relapsed and Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NCT05991388). Stand des Eintrags: 08.11.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991388	A1
9	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R1979-ONC-1625 2017-002139-41 2024-511747-25-00 - A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Adult Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Been Previously Treated With Other Cancer Therapies (NCT03888105). Stand des Eintrags: 25.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105	Einschluss
10	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-ONC-22102 2022-503092-28-00 - A Trial to Learn if Odronextamab Combined With Lenalidomide is Safe and Works Better Than Rituximab Combined With Lenalidomide in Adult Participants With Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma (NCT06149286). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149286	A2
11	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-ONC-2075 2022-502113-28-00 - A Trial to Learn if Odronextamab Combined With Chemotherapy is Safe and Well-Tolerated and How Well it Works Compared to Rituximab Combined With Chemotherapy for Adult Participants With Follicular Lymphoma (NCT06097364). Stand des Eintrags: 10.06.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097364	A2
12	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-HM-2298 2022-502660-20-00 - A Trial to Learn if Odronextamab is Safe and Well-Tolerated and How Well it Works Compared to Rituximab Combined With Different Types of Chemotherapy for Participants With Follicular Lymphoma (NCT06091254). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091254	A1

13	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R1979-ONC-2105 2022-502785-25-00 - A Study to Compare How Well Odronextamab Combined With Chemotherapy Works and How Safe it is Against Rituximab Combined With Chemotherapy, in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (NCT06091865). Stand des Eintrags: 15.05.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091865	A2
14	Regeneron Pharmaceuticals (2024): R1979-HM-2299 2022-502783-21-00 - A Trial to Learn How Effective and Safe Odronextamab is Compared to Standard of Care for Adult Participants With Previously Treated Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NCT06230224). Stand des Eintrags: 16.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230224	A1
15	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R1979-ONC-20103 - Real-World Clinical Outcomes in Adult Patients Who Initiate Systemic Treatment for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (NCT05338879). Stand des Eintrags: 18.10.2023. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338879	A2
16	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R1979-ONC-2090 - Real-World Clinical Outcomes in Adult Patients Who Initiate Systemic Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NCT05338892). Stand des Eintrags: 19.10.2023. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338892	A2
EU-CTR		
17	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): R1979-ONC-1625 - An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (2017-002139-41). [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41	Einschluss
18	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2015): R1979-ONC-1504 - A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-CD20 x anti- CD3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 monoclonal antibody, in Patients with B-cell malignancies (2015-001697-17). [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001697-17	A2
WHO ICTRP¹		
19	University of Nottingham (2021): ISRCTN15677965 CPMS 47035 IRAS 285436 - Pandemic tracking of healthcare workers cohort and questionnaire study (ISRCTN15677965). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15677965	A1
Ausschlussgründe: A1 – Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien A2 – Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien A3 – Keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet A5 – Die Studie ist keine RCT		

A6 – Keine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer

A7 – nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern

A8 – nicht zutreffend auf Suche in Studienregistern

1) Die Suche im Studienregister WHO ICTRP wurde ergänzend durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.3.3). Hier dokumentiert ist der einzige Eintrag, der nicht auch in den anderen durchsuchten Studienregistern identifiziert wurde.

EU-CTR: *European Union Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: *World Health Organization*.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-92 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 4-92 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELM-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
<i>Angaben basierend auf Studienprotokoll, Version globales Protokoll-Amendment 5, und SAP, Version 1.0</i>		
Studienziel		
2	Hintergrund - Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale - Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen	R1979-ONC-1625 (ELM-2) ist eine offene Studie zur Bewertung der antitumoralen Aktivität und Sicherheit von Odronextamab (REGN1979), einem bispezifischen anti-CD20×anti-CD3-Antikörper, bei Patienten mit einem rezidierten oder refraktären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL). Es handelt sich um eine offene, multizentrische Phase-II-Kohortenstudie mit Odronextamab, das als intravenöse Infusion bei Patienten mit B-NHL verabreicht wird, die nach einer vorherigen systemischen Therapie ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär gegenüber einer solchen Therapie sind. Die Studie besteht aus 5 krankheitsspezifischen Kohorten, die jeweils unabhängig und parallel rekrutiert werden. Die Patienten der DLBCL-Kohorte werden im ersten Schritt im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder Arm 1 oder Arm 2 mit zwei verschiedenen Odronextamab-Dosierungsschemata zugeteilt. Nach dem ersten Schritt wird die Rekrutierung nur im Arm 160 mg QW/320 mg Q2W fortgesetzt, bis insgesamt 112 Patienten (bis zu etwa 127 Patienten, einschließlich der randomisierten Patienten im Arm) für diese Dosisstufe erreicht sind. In jeder krankheitsspezifischen Kohorte wird jeder Patient demselben Studienablauf folgen, beginnend mit einem Screening-Zeitraum von bis zu 28 Tagen. Die Screening-Phase beginnt mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und endet, wenn bestätigt wird, dass der Patient für die Studie infrage kommt und mit der Behandlung beginnt, oder wenn festgestellt wird, dass der Patient nicht infrage kommt und als "Screening-Failure" eingestuft wird. Die Zuweisung zu den Kohorten erfolgt auf der Grundlage der Diagnose und der Behandlungsgeschichte des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie.
Methoden		
3	Probanden / Patienten - Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) - Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde	Die Studienpopulation für jede der fünf krankheitsspezifischen Kohorten besteht aus Patienten mit: - FL Grad 1-3a, die nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans, ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär auf diese sind. - DLBCL, das nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans, ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär auf diese sind. - MCL nach einer BTK-Inhibitor-Therapie. - MZL mit Rezidiv nach oder Refraktärität auf mindestens zwei vorherige systemischen Therapielinien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	• Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	○ Sonstigen B-NHL-Entitäten (ausgenommen WM, CLL, SLL, Burkitt-Lymphom und Burkitt-ähnliches Lymphom mit 11q-Aberration), bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist oder die auf mindestens zwei vorherige systemische Therapielinien refraktär sind, einschließlich Patienten mit gemischten histologischen B-NHL mit einer aggressiven Komponente (z. B. gleichzeitiges FL und DLBCL) <u>Einschlusskriterien:</u> 1. Alter von mindestens 18 Jahren 2. Nur für die Kohorte FL Grad 1–3a: Eine zentrale histopathologische Bestätigung der Diagnose des FL Grad 1–3a muss vor der Aufnahme in die Studie erfolgen. Patienten mit FL Grad 3b sind für diese Kohorte nicht geeignet, können aber in die Kohorte "Sonstige B-NHL-Entitäten" aufgenommen werden. Die Subtypisierung der follikulären Lymphome basiert auf der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). 3. Krankheitsspezifische Kohorten: Die Patienten sollten nach Einschätzung des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine systemische Therapie für das Lymphom benötigen und nicht für eine andere zugelassene Therapie mit nachgewiesenem Nutzen für diese Indikation geeignet sein. Refraktär ist definiert als kein Ansprechen (StD/PD) oder Rezidiv innerhalb von ≤ 6 Monaten nach der letzten Behandlung. ○ Kohorte FL Grad 1–3a: Patienten mit FL-Grad 1–3a, die nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans, ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär sind. Die Patienten müssen auf eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab nicht angesprochen haben, sofern diese zugelassen ist, oder nach prüfärztlicher Einschätzung für diese Behandlung nicht geeignet sein. ○ DLBCL-Kohorte: Patienten mit DLBCL, die nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans, ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär sind. Patienten mit <i>de novo</i> DLBCL oder DLBCL, das sich aus einem Neoplasma niedrigeren Grades (z. B. FL oder CLL) entwickelt hat, können in die Studie aufgenommen werden. Patienten mit DLBCL aus Transformation einer früheren CLL können nur dann aufgenommen werden, wenn keine leukämische CLL-Komponente vorliegt. Bei Patienten mit transformiertem DLBCL werden vorherige systemische Therapien, die zur Behandlung des niedrig-gradigen Neoplasmas angewendet wurden, für die Bestimmung der Teilnahmeberechtigung nicht berücksichtigt.

		Die folgenden Subtypen auf der Grundlage der WHO-Klassifikation sind teilnahmeberechtigt: - DLBCL nicht anderweitig spezifiziert (NOS) - Keimzentrumsartig (<i>germinal center B-cell-like</i>; GCB) - Aktiviert B-Zell-ähnlich (<i>activated B-cell-like</i>; ABC) ○ MCL-Kohorte: Patienten mit MCL nach BTK-Inhibitor-Therapie. Ab dem globalen Protokoll-Amendment 3 wurde die Aufnahme neuer Patienten mit MCL pausiert, bis weitere Maßnahmen zur Risikominderung für diese Patientenpopulation eingeführt werden. ○ MZL-Kohorte: Patienten mit MZL, die ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien sind. Mit dem globalen Protokoll-Amendment 4 wurde die Aufnahme neuer Patienten mit MZL pausiert, bis die Sicherheit des modifizierten Dosissteigerungsschemas bei anderen Subtypen optimiert wurde. Die folgenden Subtypen auf der Grundlage der WHO-Klassifikation sind geeignet: - Extranodales MZL des Schleimhaut-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) - Nodales Marginalzonen-Lymphom - Milz-Randzonen-Lymphom ○ Sonstige-B-NHL-Kohorte: Patienten mit B-NHL (außer FL Grad 1-3a, DLBCL, MCL oder MZL), die ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien sind. Die folgenden Subtypen basierend auf der WHO-Klassifikation sind zulässig: - Primäres mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom - T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom - EBV-positives DLBCL, NOS - Hochgradiges B-Zell-Lymphom, mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen - Hochgradiges B-Zell-Lymphom, NOS - B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, mit Merkmalen zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom - FL Grad 3b Hinweis: ○ Patienten mit einer aktuellen Diagnose von B-NHL mit gemischter Histologie und einer aggressiven Komponente (z. B. gleichzeitiges FL und DLBCL) werden in die Kohorte der sonstigen B-NHL-Entitäten aufgenommen.
--	--	--

		○ Patienten mit einer aktuellen Diagnose eines transformierten DLBCL, die ein Rezidiv erlitten haben oder refraktär gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien für niedrig-gradige Neoplasien sind, die als Standardtherapien bei aggressiven Lymphomen gelten, werden in die Kohorte der sonstigen B-NHL-Entitäten aufgenommen. ○ Patienten mit Waldenström-Makroglobulinämie (WM, lymphoplasmatisches Lymphom), SLL und CLL, Burkitt-Lymphom und Burkitt-ähnlichem Lymphom mit 11q-Aberration sind ausgeschlossen. 4. Messbare Erkrankung dokumentiert durch diagnostische Bildgebung (CT oder MRT), definiert als Vorliegen mindestens einer bidimensional messbaren Läsion von $\geq 1,5$ cm im größten transversalen Durchmesser (GTD; unabhängig vom Durchmesser der kurzen Achse) 5. ECOG-Status 0 oder 1. 6. Angemessene Knochenmarksfunktion, nachgewiesen durch: a. Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/L$. Ein Patient darf innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis von Odronextamab keine Thrombozytentransfusion erhalten haben, um das Kriterium der Thrombozytenzahl zu erfüllen. b. Hb $\geq 9,0$ g/dL c. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$. Ein Patient darf innerhalb von 2 Tagen vor der ersten Dosis von Odronextamab keinen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor erhalten haben, um das ANC-Zulassungskriterium zu erfüllen. - Patienten mit Knochenmarksbeteiligung oder Milzsequestration sollten die folgenden hämatologischen Parameter erfüllen: ▪ Thrombozytenzahl $\geq 25 \times 10^9/L$. Ein Patient darf innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis Odronextamab keine Thrombozytentransfusion erhalten haben, um das Kriterium der Thrombozytenzahl zu erfüllen. ▪ Hb $\geq 7,0$ g/dL ▪ ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$. Ein Patient darf innerhalb von 2 Tagen vor der ersten Odronextamab-Dosis keinen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor erhalten haben, um das ANC-Zulassungskriterium zu erfüllen. 7. Angemessene hepatische Funktion: a. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Grenzwert (<i>upper limit of normal</i> – ULN) ($\leq 3 \times$ ULN, wenn auf Lymphom-Infiltration der Leber zurückzuführen) b. ALT und AST $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN, wenn auf Lymphom-Infiltration der Leber zurückzuführen) c. Alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$
--	--	--

		ULN, wenn auf eine Lymphom-Infiltration der Leber zurückzuführen) Hinweis: ○ Unabhängig vom Vorhandensein einer Lymphom-Infiltration der Leber wird ein Patient mit einer AST $> 2,5 \times \text{ULN}$ und/oder ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$ bei einem Gesamtbilirubinwert $> 1,5 \times \text{LN}$ ausgeschlossen. ○ Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom werden ausgeschlossen, wenn der Gesamtbilirubinwert $> 4 \times \text{ULN}$ für die örtliche Allgemeinbevölkerung ist. 8. Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder berechnete Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault-Formel $\geq 50 \text{ mL/min}$. Hinweis: Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance $< 50 \text{ mL/min}$ können für die Aufnahme in Betracht gezogen werden, wenn die gemessene Kreatinin-Clearance (basierend auf einer 24-Stunden-Urinprobe oder einer anderen zuverlässigen Methode) $\geq 50 \text{ mL/min}$ ist. 9. Bereitschaft zur Durchführung einer Tumorbiopsie bei Studienbeginn. Wenn ein Prüfarzt festgestellt hat, dass eine Tumorbiopsie zu Studienbeginn nicht sicher durchgeführt werden kann, kann der Sponsor eine Ausnahme von der Anforderung einer Biopsie nur nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor und dessen Genehmigung gewähren. 10. Fähigkeit, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und eine unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung sowie die Genehmigung zur Verwendung geschützter Gesundheitsdaten (gemäß den nationalen und lokalen Datenschutzbestimmungen für Probanden) vorzulegen. 11. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung von Klinikbesuchen und studienbezogenen Verfahren 12. Vorlage einer vom Studienpatienten oder einem rechtlich akzeptablen Vertreter unterzeichneten Einverständniserklärung 13. In der Lage, studienbezogene Fragebögen zu verstehen und auszufüllen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Primäres Lymphom des ZNS oder bekannter Befall durch nicht primäres ZNS-Lymphom (bei Verdacht auf ein ZNS-Lymphom sollte gegebenenfalls eine Lumbalpunktion durchgeführt werden zusätzlich zur obligatorischen CT- oder MRT-Untersuchung des Kopfes). 2. Behandlung mit einer systemischen lymphomgerichteten Therapie innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments, je nachdem, was kürzer ist. 3. Vorherige allogene Stammzelltransplantation. 4. Vorherige Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie. 5. Kontinuierliche systemische Kortikosteroid-Behandlung
--	--	--

		mit mehr als 10 mg Prednison pro Tag oder einem entzündungshemmenden Äquivalent innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der Studienmedikation. 6. Vorgeschichte einer neurodegenerativen Erkrankung oder einer Bewegungsstörung des ZNS. Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Studie sind ausgeschlossen. 7. Impfung mit einem Vektor, der ein replikatives Potenzial hat, innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. 8. Eine andere maligne Erkrankung mit Ausnahme von B-NHL in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme eines Nicht-Melanom-Hautkrebses, der einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde, eines <i>In-situ</i>-Zervixkarzinoms oder jedes anderen Tumors, der mit definitiver lokaler Kontrolle und mit kurativer Absicht als wirksam behandelt eingestuft wurde. 9. Anzeichen einer gleichzeitigen bedeutsamen weiteren Erkrankung oder eines medizinischen Zustands, der die Durchführung der Studie beeinträchtigen oder den Patienten einem signifikanten Risiko aussetzen könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Herzerkrankungen der New York Heart Association Klasse III oder IV, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris) und/oder signifikante Lungenerkrankungen (z. B. obstruktive Lungenerkrankungen und symptomatische Bronchospasmen in der Vorgeschichte). 10. Ejektionsfraktion des Herzens < 40% gemäß Echokardiogramm oder MUGA-Scan (<i>multigated acquisition</i>). 11. Jede Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Behandlung mit intravenösen Antiinfektiva innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfordert. 12. Unkontrollierte Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV); oder andere unkontrollierte Infektionen. a. Patienten mit HIV, die eine kontrollierte Infektion haben (nicht nachweisbare Viruslast und CD4-Zellzahl über 350 Zellen/μl entweder spontan oder unter einer stabilen antiviralen Therapie), sind zugelassen. b. HBV-Antigen-positive Patienten, die eine kontrollierte Infektion haben (HBV-DNA im Serum unter der Nachweisgrenze gemäß Polymerase-Kettenreaktion [PCR] UND Erhalt einer antiviralen Therapie für Hepatitis B), sind zugelassen. c. HCV-Antikörper-positive Patienten, die eine kontrollierte Infektion haben (nicht nachweisbare HCV-RNA gemäß PCR entweder spontan oder als Reaktion auf eine erfolgreiche vorherige Anti-HCV-Therapie), sind zugelassen. d. Infektion mit dem Cytomegalovirus (CMV), die in einem PCR-Test im Blut nachweisbar ist. Patienten,
--	--	--

		die beim Screening nachweisbare CMV-Spiegel aufweisen, müssen mit einer geeigneten antiviralen Therapie behandelt werden und mindestens zwei nicht nachweisbare CMV-Spiegel mittels PCR-Test (im Abstand von mindestens 7 Tagen) aufweisen, bevor sie erneut für eine Teilnahme in Frage kommen. 13. Schwere allergische Reaktion in der Vorgeschichte, die auf Substanzen mit einer ähnlichen chemischen oder biologischen Zusammensetzung wie die der Studienmedikation oder des Hilfsstoffs zurückzuführen ist. Eine schwere allergische Reaktion ist hierzu definiert als eine Reaktion, die einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung mit Epinephrin erfordert. 14. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Allopurinol und Rasburicase 15. Mitglied oder direkter Angehöriger eines Mitglieds des Studienteams des Studienzentrums; es sei denn, es liegt eine vorherige Genehmigung des Sponsors vor. 16. Frauen im gebärfähigen Alter mit einem positiven β-hCG-Schwangerschaftstest im Serum sind von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. 17. Patienten, die aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Anordnung in eine Einrichtung eingewiesen wurden. 18. Schwangere oder stillende Frauen. 19. Frauen im gebärfähigen Alter* oder Männer, die nicht bereit sind, vor der ersten Dosis/dem Beginn der ersten Behandlung, während der Studie und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis hochwirksam zu verhüten. Samenspende ist während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verboten. Zu den hochwirksamen empfängnisverhütenden Maßnahmen gehören: a. dauerhafte Anwendung einer kombinierten (östrogen- und gestagenhaltigen) hormonellen Empfängnisverhütung [oral, intravaginal, transdermal] oder einer rein gestagenhaltigen hormonellen Empfängnisverhütung [oral, injizierbar, implantierbar] in Verbindung mit einer Ovulationshemmung, die zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening begonnen wurde, b. Intrauterinpessar; intrauterines Hormonabgabesystem, c. beidseitige Eileiter-Ligatur, d. vasktomierter Partner (vorausgesetzt, dass der männliche vasktomierte Partner der einzige Sexualpartner der Studienteilnehmerin ist und dass der Partner eine ärztliche Beurteilung des chirurgischen Erfolgs des Verfahrens erhalten hat) e. und/oder sexuelle Abstinenz†, ‡. *Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als Frauen, die nach der Menarche bis zum Eintritt in die Postmenopause fruchtbar sind, sofern sie nicht dauerhaft steril sind. Zu den dauerhaften Sterilisationsmethoden gehören die
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen						
		Hysterektomie, die bilaterale Salpingektomie und die bilaterale Oophorektomie. Eine postmenopausale Phase ist definiert als das Ausbleiben der Menstruation seit 12 Monaten, ohne dass eine andere medizinische Ursache vorliegt. Ein hoher Spiegel des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im postmenopausalen Bereich kann bei Frauen, die keine hormonelle Empfängnisverhütung oder Hormonersatztherapie anwenden, zur Bestätigung eines postmenopausalen Zustands herangezogen werden. Liegt jedoch keine 12-monatige Amenorrhoe vor, reicht eine einzige FSH-Messung nicht aus, um das Vorliegen eines postmenopausalen Zustands festzustellen. Die oben genannten Definitionen entsprechen den Leitlinien der <i>Clinical Trial Facilitation Group</i>. Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung sind bei Frauen mit dokumentierter Hysterektomie nicht erforderlich. † Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten mit den Studienmedikamenten verbundenen Risikozeitraums definiert ist. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten bewertet werden. ‡ Regelmäßige Abstinenz (kalendarische, symptothermale, Post-Ovulations-Methoden), Entzug (<i>Coitus interruptus</i>), nur Spermizide und die LAM sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Kondom für die Frau und Kondom für den Mann sollten nicht zusammen verwendet werden. 20. Vorherige Behandlung mit einer anti-CD20 × anti-CD3 bispezifischen Therapie.						
4	Interventionen 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	Ordonextamab wird als Lösung in sterilen Einwegfläschchen geliefert. An jedem Prüfzentrum wird ein Apotheker oder eine andere qualifizierte Person damit beauftragt, Ordonextamab für die Verabreichung vorzubereiten. Die verabreichte Dosis ist eine feste Dosis und wird nicht durch das Gewicht oder die Körperoberfläche des Patienten bestimmt. Die Studienmedikation wird als intravenöse Infusion verabreicht. Einzelheiten und Anweisungen für die Zubereitung sind im Apothekenhandbuch enthalten. Ordonextamab wird als Einzelwirkstoff (Monotherapie) intravenös in einer Anfangsdosis von 0,7 mg (0,2 mg/ 0,5 mg) verabreicht, gefolgt von einer Zwischendosis 1 von 4 mg und einer Zwischendosis 2 von 20 mg, sowie einer zugewiesenen QW-Dosis, gefolgt von einer Q2W-Dosis. Tabelle 1: Dosierung in den krankheitsspezifischen Kohorten <table> <tr> <th>Kohorte</th><th>Ordonextamab (mg) QW-Dosis</th><th>Ordonextamab (mg) Q2W-Dosis</th></tr> <tr> <td>FL Grad 1-3a</td><td>80</td><td>160</td></tr> </table>	Kohorte	Ordonextamab (mg) QW-Dosis	Ordonextamab (mg) Q2W-Dosis	FL Grad 1-3a	80	160
Kohorte	Ordonextamab (mg) QW-Dosis	Ordonextamab (mg) Q2W-Dosis						
FL Grad 1-3a	80	160						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																				
	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)	<table><tr><td>DLBCL</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Arm 1</td><td>160</td><td>320</td></tr><tr><td>Arm 2</td><td>320</td><td>320</td></tr><tr><td>MCL nach BTK-Inhibitor-Therapie</td><td>160</td><td>320</td></tr><tr><td>MZL</td><td>80</td><td>160</td></tr><tr><td>Sonstige B-NHL</td><td>160</td><td>320</td></tr></table>	DLBCL			Arm 1	160	320	Arm 2	320	320	MCL nach BTK-Inhibitor-Therapie	160	320	MZL	80	160	Sonstige B-NHL	160	320	Für die Anfangsdosis (0,7 mg, verabreicht als aufgeteilte Dosis von 0,2 mg und 0,5 mg) und die Zwischendosis 1 (4 mg) und die Zwischendosis 2 (20 mg) werden die Behandlungen in zwei getrennte Infusionen aufgeteilt, die jeweils über 4 Stunden an zwei Tagen verabreicht werden, die vorzugsweise aufeinander folgen, aber nicht mehr als drei Tage auseinander liegen (z. B. Woche 1 Tag 1 und Woche 1 Tag 2), wobei zwischen dem Beginn der ersten aufgeteilten Infusion und dem Beginn der zweiten aufgeteilten Infusion mindestens 20 Stunden und höchstens 76 Stunden liegen. Wenn bei einem Patienten vor Behandlungswoche 4 kein CRS des Grades 3 auftritt, wird Odronextamab in Behandlungswoche 4 und danach als Einzelinfusion verabreicht. Tritt jedoch bei einem Patienten vor Behandlungswoche 4 ein CRS des Grades 3 auf, wird Odronextamab in Behandlungswoche 4 als geteilte Infusion über zwei Tage verabreicht. In Arm 2 der DLBCL-Kohorte erhalten die Patienten jedoch die erste Dosis von 320 mg in Behandlungswoche 4 in Form von zwei separaten Infusionen von je 160 mg, die jeweils über 4 Stunden an zwei vorzugsweise aufeinanderfolgenden, aber nicht mehr als drei Tage auseinander liegenden Tagen verabreicht werden; wenn diese Odronextamab-Verabreichung angemessen vertragen wird, können die nachfolgenden Verabreichungen jeweils als Einzelinfusion erfolgen. Nach der 5. Behandlungswoche oder nach der ersten als Einzelinfusion verabreichten Dosis, je nachdem, was später eintritt, können die Dosen je nach Verträglichkeit als Einzelinfusion über 1 bis 4 Stunden verabreicht werden. Die Behandlungsdauer umfasst 12 wöchentliche Dosen, gefolgt von Q2W-Dosierungen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Abbruch der Behandlung aus einem anderen im Protokoll festgelegten Grund. Sofern ein Patient ein vollständiges Ansprechen (CR) erreicht und das Ansprechen über 9 Monate nach erster Feststellung des CR hinweg Bestand hat, wird die Q2W-Dosis gemäß prüfärztlichem Ermessen auf ein Q4W-Intervall umgestellt. Vor der Umstellung auf das Q4W-Dosisintervall müssen Patienten bei mindestens drei unmittelbar vorangegangenen Gaben die volle nominale Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Während der Behandlungsphase dürfen Patienten außer Odronextamab keine andere gegen ihre maligne Erkrankung gerichtete Therapie erhalten. Sonstige Begleitbehandlungen	
DLBCL																						
Arm 1	160	320																				
Arm 2	320	320																				
MCL nach BTK-Inhibitor-Therapie	160	320																				
MZL	80	160																				
Sonstige B-NHL	160	320																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		sind nach ärztlicher Maßgabe erlaubt, sofern hierdurch keine Beeinträchtigung der Bewertung des Behandlungseffekts zu erwarten ist. Zur Minimierung des Risikos von CRS- und IRR-Ereignissen, ist insbesondere vor den ersten Infusionen von Odronextamab eine Prämedikation mit Dexamethason (oder äquivalenten Glucocorticoiden wie Prednison oder Prednisolon), Diphenhydramin (oder äquivalentem Antihistaminikum) und Acetaminophen vorgeschrieben [vgl. Modul 3 B für Details].
5	Zielsetzungen • Spezifische Studienziele und Hypothesen	In dieser Studie wird jede krankheitsspezifische Kohorte (FL Grad 1-3a, DLBCL, MCL nach BTK-Inhibitor Therapie, MZL und sonstige B-NHL-Entitäten [ausgenommen WM, CLL, SLL, Burkitt-Lymphom und Burkitt-ähnliches Lymphom mit 11q-Aberration]) separat ausgewertet. Es werden keine formellen Hypothesen geprüft. Primäre Zielsetzung der Studie ist die Untersuchung der antitumoralen Wirksamkeit von Odronextamab als Monotherapie. Weitere Zielsetzungen umfassen die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Pharmakokinetik, der Immunogenität und der Auswirkungen von Odronextamab als Monotherapie auf patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
6	Zielkriterien • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften	<u>Primärer Endpunkt</u> für jede der fünf krankheitsspezifischen Kohorten: ○ Objektive Gesamtansprechrate (ORR) gemäß der Lugano-Klassifikation für das Ansprechen bei malignen Lymphomen, auf Basis der zentralen Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC). Die ORR wird erhoben ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis für den ersten Patienten bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten ihre Woche-52-Erhebung (Kohorten FL Grad 1-3a und MZL) bzw. ihre Woche-36-Erhebung (Kohorten DLBCL, MCL und sonstige B-NHL-Entitäten) abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme beendet haben. <u>Sekundäre Endpunkte</u> für jede der fünf krankheitsspezifischen Kohorten: ○ ORR gemäß der Lugano-Klassifikation, auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung. Die ORR wird ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis für den ersten Patienten erhoben, bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten ihre Woche-52-Erhebung (Kohorten FL Grad 1-3a und MZL) bzw. ihre Woche-36-Erhebung (Kohorten DLBCL, MCL und sonstige B-NHL-Entitäten) abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme beendet haben. ○ Rate des vollständigen Ansprechens (CRR) gemäß der Lugano-Klassifikation, auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung und der zentralen IRC-Beurteilung. Die CRR wird ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis für den ersten Patienten erhoben, bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten ihre Woche-52-Erhebung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		(Kohorten FL Grad 1-3a und MZL) bzw. ihre Woche-36-Erhebung (Kohorten DLBCL, MCL und sonstige B-NHL-Entitäten) abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme beendet haben. ○ Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß der Lugano-Klassifikation, auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung und der zentralen IRC-Beurteilung. Das PFS wird ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis für den ersten Patienten bis zum Ende der Studie erhoben. ○ Gesamtüberleben (OS). Das OS wird ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis für den ersten Patienten bis zum Ende der Studie erhoben. ○ Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß der Lugano-Klassifikation, auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung und der zentralen IRC-Beurteilung. Die DOR wird ab dem Beginn des Ansprechens beim ersten Patienten bis zum Ende der Studie bewertet. ○ Rate der Krankheitskontrolle (<i>disease control rate</i>; DCR) gemäß der Lugano-Klassifikation, auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung und der zentralen IRC-Beurteilung. Die DOCR wird ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis beim ersten Patienten erhoben, bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten ihre Woche-52-Erhebung (Kohorten FL Grad 1-3a und MZL) bzw. ihre Woche-36-Erhebung (Kohorten DLBCL, MCL und sonstige B-NHL-Entitäten) abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme beendet haben. ○ Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UE) ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis beim ersten Patienten bis zum Ende der Studie. ○ Pharmakokinetik: Odronextamab-Konzentration. ○ Immunogenität: Inzidenz und Titer von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA) und Inzidenz von neutralisierenden Antikörpern (NAb) gegen Odronextamab im Zeitverlauf. ○ Veränderungen in den Werten patientenberichteter Endpunkte, gemessen mit den validierten Instrumenten EORTC-QLQ-C30, FACT-Lym und EQ-5D-3L. Veränderungen der Werte patientenberichteter Endpunkte werden ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis beim ersten Patienten bis zum Ende der Studie erhoben. <u>Explorative Endpunkte</u> für jede der fünf krankheitsspezifischen Kohorten: ○ Veränderungen der C-reaktives-Protein-, Ferritin- und Zytokinwerte bei den mit Odronextamab behandelten Patienten vom Zeitpunkt der Verabreichung ersten Dosis beim ersten Patienten bis zum Ende der Studie. ○ Rate einer nicht nachweisbaren minimalen Resterkrankung (MRD) vom Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Dosis beim ersten Patienten bis zum Ende der Studie. ○ Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten (z. B. allgemeine Station, Intensivstation, Notaufnahme) während der Dauer der Studie für jeden Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Fallzahl Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<u>Stichprobengröße</u> In der globalen Hauptstudie war eine Rekrutierung und Behandlung von insgesamt 512 Patienten in fünf krankheits-spezifischen Kohorten an mehreren Standorten in den USA, Kanada, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum vorgesehen. Mit dem globalen Protokoll-Amendment 4 wurde die Gesamtstichprobengröße angepasst, um die Rekrutierung mit dem modifizierten Dosissteigerungsschema in verschiedenen krankheitsspezifischen Kohorten wie folgt zu ermöglichen: 128 Patienten mit FL Grad 1–3a [Bis zu 60 Patienten mit FL Grad 1–3a werden mit dem modifizierten Dosissteigerungsschema in die Studie aufgenommen]. 161 Patienten mit DLBCL (68 randomisierte Patienten aufgeteilt auf Arm 1 und Arm 2; und insgesamt 112 Patienten [bis zu ca. 127 Patienten] im 160-mg-QW/320-mg-Q2W-Dosierungsschema). [Die Rekrutierung in dieser Kohorte wird über 112 Patienten hinaus fortgesetzt, damit mindestens 60 Patienten mit DLBCL mit dem modifizierten Dosissteigerungsschema behandelt werden können.] 67 Patienten mit sonstigen B-NHL-Entitäten [Bis zu 53 Patienten mit sonstigen B-NHL-Entitäten werden mit dem modifizierten Dosissteigerungsschema rekrutiert]. Gilt für Japan: Die Rekrutierung in Japan wird jeweils etwa 12 Patienten in den Kohorten FL Grad 1–3a und DLBCL in der empfohlenen Dosierung umfassen. Alle weiteren Patienten in Japan, die über die globale Rekrutierung für die globalen Kohorten FL Grad 1–3a- und DLBCL hinaus in die Studie aufgenommen werden, werden in Japan-spezifische Extensionskohorten aufgenommen. Gilt für China: Die Rekrutierung in China wird etwa 20 bzw. 26 Patienten in den Kohorten FL Grad 1–3a und DLBCL umfassen. Alle weiteren Patienten in China, die über die globale Rekrutierung für die globalen Kohorten FL Grad 1–3a und DLBCL hinaus aufgenommen werden, werden in China-spezifische Extensionskohorten aufgenommen. Für die folgenden Kohorten werden ab dem globalen Protokoll-Amendment 4 bzw. 3 keine Patienten mehr aufgenommen: 78 Patienten mit MZL (Rekrutierung pausiert) 78 Patienten mit MCL nach Versagen einer BTK-Inhibitor-Therapie (Rekrutierung pausiert) Wenn das modifizierte Dosissteigerungsschema in den Kohorten FL Grad 1–3a, DLBCL oder sonstige B-NHL-Entitäten im Rahmen der Interims-Sicherheitsbeurteilung auf der Grundlage von CRS-Ereignissen des Grades ≥ 3 als nicht akzeptabel erachtet wird, wird die Rekrutierung in allen Kohorten gestoppt, bis ein überarbeitetes Schema eingeführt wird. Wenn das modifizierte Dosissteigerungsschema in anderen Studien mit Odronextamab als nicht akzeptabel

		erachtet wird, wird die weitere Aufnahme in diese Studie gestoppt, bis ein überarbeitetes Schema implementiert ist. <u>Rationale für die Stichprobengröße</u> <i>[Die folgende Darstellung beschränkt sich auf die zulassungs-begründenden Kohorten FL Grad 1–3a und DLBCL.]</i> <i>Kohorte FL Grad 1–3a:</i> Ein einstufiges Design auf Basis eines exakten Binomialtests wird für den primären Endpunkt ORR verwendet. Das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für die beobachtete ORR wurde auf Basis einer Stichprobengröße von 112 Patienten berechnet. Unter der Annahme, dass eine ORR von > 49 % klinisch relevant ist, hat bei einer Patientenzahl von 112 eine ORR von mindestens 59 % eine Untergrenze des Konfidenzintervalls, die den Wert 49 % ausschließt. Darüber hinaus schließen bei beobachteten ORR von mindestens 65 %, 70 % und 75 % die Untergrenzen des jeweiligen Konfidenzintervalls die Werte 55 %, 60 % bzw. 65 % aus, d. h. die beobachteten ORR sind signifikant höher als 55 %, 60 % bzw. 65 %. Bei einer Stichprobengröße von 112 Patienten liegt im Falle eines wahren Behandlungseffekts (Wert des ORR) von 64 %, 70 %, 75 % oder 80 % die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Wert der Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls die Werte 49 %, 55 %, 60 % bzw. 65 % ausschließt, bei 89 %, 89 %, 92 % bzw. 92 %. Die Rekrutierung in dieser Kohorte wird gemäß Protokoll-Amendment 4 über 112 Patienten hinaus fortgesetzt (s. o.), sodass die angegebenen Wahrscheinlichkeiten höher sein werden. <i>Kohorte DLBCL:</i> Ein einstufiges Design auf Basis eines exakten Binomialtests wird für den primären Endpunkt ORR verwendet. Das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für die beobachtete ORR wurde auf Basis einer Stichprobengröße von 112 Patienten berechnet. Unter der Annahme, dass eine ORR von > 35 % klinisch relevant ist, hat bei einer Patientenzahl von 112 eine ORR von mindestens 45 % eine Untergrenze des Konfidenzintervalls, die den Wert 35 % ausschließt. Darüber hinaus schließen bei beobachteten ORR von mindestens 50 %, 55 % und 60 % die Untergrenzen des jeweiligen Konfidenzintervalls die Werte 40 %, 45 % bzw. 50 % aus, d. h. die beobachteten ORR sind signifikant höher als 40 %, 45 % bzw. 50 %. Bei einer Stichprobengröße von 112 Patienten liegt im Falle eines wahren Behandlungseffekts (Wert des ORR) von 50 %, 55 %, 60 % oder 65 % die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Wert der Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls die Werte 35 %, 40 %, 45 % bzw. 50 % ausschließt, bei 89 %, 88 %, 86 % bzw. 89 %. Die Rekrutierung in dieser Kohorte wird gemäß Protokoll-Amendment 4 über 112 Patienten hinaus fortgesetzt (s. o.), sodass die angegebenen Wahrscheinlichkeiten höher sein werden. <u>Interimsanalysen</u>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Eine Interimsanalyse der Wirksamkeit wird durchgeführt, wenn 80 Patienten mit FL Grad 1–3a ihre Woche-52-Erhebung abgeschlossen haben und 127 Patienten in der DLBCL-Kohorte ihre Woche-36-Erhebung abgeschlossen oder die Studienteilnahme beendet haben, je nachdem, was später eintritt. Die ORR und das zugehörige 95-%-Konfidenzintervall werden für die Kohorte FL Grad 1–3a zusammenfassend dargestellt. Da das primäre Ziel dieser vorläufigen Wirksamkeitsanalyse die Punktschätzung der ORR und die Charakterisierung der Präzision der Punktschätzung ist, wird die Studie nicht aufgrund vermeintlicher Wirksamkeit abgebrochen. Für andere Wirksamkeitsendpunkte wird ebenfalls ein zweiseitiges 95-%-Konfidenzintervall angegeben. Der Sponsor führt eine administrative Überprüfung der Wirksamkeit durch, nachdem mindestens 70 Patienten mit dem modifizierten 0,7/4/20-mg- Dosissteigerungsschema behandelt wurden und eine vierwöchige Sicherheitsevaluation abgeschlossen haben. Bei der administrativen Überprüfung wird eine Zusammenfassung der Sicherheitsergebnisse für alle Kohorten und eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für die Kohorten FL Grad 1–3a- und DLBCL durchgeführt. Eine Interims-Futilitätsanalyse wird für jede der Kohorten MCL, MZL und sonstige B-NHL-Entitäten durchgeführt.
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, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Ausschließlich ein Teil der Patienten der DLBCL-Kohorte wurde auf zwei Arme mit unterschiedlichen Dosierungen von Odronextamab randomisiert. Die Studie besteht aus fünf krankheitsspezifischen Kohorten mit jeweils unabhängiger, paralleler Rekrutierung. Die Zuweisung zu den Kohorten erfolgt auf der Grundlage der Diagnose und der Behandlungsgeschichte des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. Die Patienten der DLBCL-Kohorte werden im ersten Schritt im Verhältnis 1:1 entweder Arm 1 oder Arm 2 mit zwei verschiedenen Odronextamab-Dosierungsschemata zugeteilt. Nach dem ersten Schritt wird die Rekrutierung nur im 160-mg-QW/320-mg-Q2W-Arm fortgesetzt, bis eine Gesamtzahl von 112 Patienten (einschließlich der randomisierten Patienten im Arm) für diese Dosisstufe erreicht ist, die jedoch auf 127 Patienten erhöht werden kann. 1. Die Patienten werden gleichzeitig in die Kohorten FL Grad 1–3a, DLBCL und sonstige B-NHL-Entitäten aufgenommen. Die erste Sicherheits-Interimsanalyse bzgl. CRS wird bei den ersten 25 Patienten (FL Grad1–3a, DLBCL und sonstige B-NHL-Entitäten zusammen) durchgeführt, die mit dem modifizierten Dosissteigerungsschema behandelt wurden. Die weitere Aufnahme in die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Studie wird pausiert, bis der 25. Patient die volle QW-Dosis erhalten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hat. - Wenn die Sicherheit in der ersten CRS-Interimsanalyse bestätigt wird, wird die parallele Rekrutierung wieder aufgenommen. Die Aufnahme in die FL-Kohorte wird unterbrochen, sobald der 25. Patient mit FL Grad 1–3a aufgenommen wurde, und die Aufnahme in die Kohorten DLBCL und sonstige B-NHL-Entitäten wird unterbrochen, sobald der 25. Patient mit DLBCL oder sonstiger B-NHL-Entität rekrutiert wurde. Für die Zwecke der CRS-Interimsanalyse werden die die Kohorten DLBCL und sonstige B-NHL-Entitäten zusammengefasst. - Wenn die Sicherheit in der zweiten CRS-Interimsanalyse bestätigt wird, wird die Rekrutierung wieder aufgenommen, bis insgesamt 60 Patienten in die jeweilige Kohorte aufgenommen wurden (d. h. in die Kohorte FL Grad 1-3a und kombiniert in die Kohorten DLBCL und sonstige-B-NHL-Entitäten). - Patienten, die in die erste und zweite Interimsanalyse der Sicherheit aufgenommen wurden, werden auf die Gesamtzahl von 25 bzw. 60 Patienten in jeder Kohorte angerechnet. - Die Aufnahme von Patienten mit MZL und MCL wird pausiert, bis das modifizierte Dosissteigerungsschema in den anderen Kohorten evaluiert wurde und in einem zukünftigen Protokoll-Amendment wieder aufgenommen wird. - Sofern in einer Kohorte ein Stopp ausgelöst wird (FL Grad 1–3a oder kombiniert DLBCL und sonstige B-NHL), wird die Rekrutierung in allen Kohorten gestoppt, bis ein überarbeitetes Dosierungsschema eingeführt wird. Wenn das modifizierte Dosissteigerungsschema in anderen Studien mit Odronextamab als Monotherapie als nicht akzeptabel erachtet wird, wird die weitere Rekrutierung in dieser Studie (FL Grad 1–3a, DLBCL oder sonstige B-NHL) ebenfalls gestoppt, bis ein überarbeitetes Dosierungsschema eingeführt wird. - Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt bei einem zweiten Patienten in den Kohorten FL Grad 1–3a oder DLBCL/sonstige B-NHL (kombiniert) ein CRS-Ereignis vom Grad ≥ 3 auftritt, wird die Dosis von oralem Dexamethason (oder Äquivalent) vor und nach den Verabreichungstagen von Odronextamab auf 20 mg erhöht, und es wird eine frühere Tocilizumab-Intervention eingeführt (d. h. Tocilizumab-Einsatz bei Patienten mit CRS von Grad 1 mit Fieber, das > 24 Stunden anhält, und bei allen Patienten mit CRS von Grad ≥ 2), und zwar bei allen laufenden und später eingeschlossenen Patienten.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten,	Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung liegt nicht vor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	Die Bewertung des primären und weiterer sekundärer Wirksamkeitsendpunkte erfolgt zentral durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC). Es wird ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>, IDMC) eingerichtet, das sich aus Mitgliedern zusammensetzt, die vom Sponsor und den Studienzentren unabhängig sind, um formelle Überprüfungen der gesammelten klinischen Daten durchzuführen. Das IDMC für diese Studie wird die Sicherheitsdaten der Studie laufend überprüfen. Das IDMC kann dem Sponsor empfehlen, Änderungen an der Durchführung der Studie vorzunehmen oder die Studie abzubrechen. Eine solche Empfehlung führt zu einer Überprüfung durch den Sponsor, der dann entscheidet, ob er die Empfehlung umsetzt, ändert oder ablehnt. Bei allen Entscheidungen im Zusammenhang mit einer Änderung der Studiendurchführung, einer vorübergehenden Unterbrechung, einem Studienabbruch oder einer Wiederaufnahme der Studie werden die geltenden behördlichen Verfahren gemäß den lokalen Gesetzen eingehalten. Alle Aktivitäten und Verantwortlichkeiten des IDMC werden in der IDMC-Charta beschrieben.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In dieser Studie gibt es keine formale statistische Hypothese. Bei kontinuierlichen Variablen umfasst die deskriptive Statistik folgende Angaben: Anzahl der in der Berechnung berücksichtigten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, 25-%-Quartil (Q1), 75-%-Quartil (Q3), Minimum und Maximum. Bei kategorialen oder ordinalen Daten werden Häufigkeiten und Prozentsätze für jede Kategorie angegeben. Bei Ereigniszeitanalysen werden Kaplan-Meier-Kurven und -Schätzungen der medianen Dauern sowie der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	• Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme	Wahrscheinlichkeiten der Ereignisfreiheit zu festen Zeitpunkten mit 95%-Konfidenzintervall angegeben, falls zutreffend. Im Allgemeinen wird die Analyse nach krankheitsspezifischen Kohorten durchgeführt. Die Analysen werden mit SAS, Version 9.4, durchgeführt. <u>Analysepopulationen:</u> Das FAS umfasst alle eingeschlossenen Patienten, denen mindestens einmal Odronextamab (in beliebiger Dosierung) verabreicht wurde. Die Wirksamkeitsendpunkte und die Baselinevariablen werden auf Basis des FAS analysiert. Das SAF umfasst alle Patienten, denen mindestens einmal Odronextamab (in beliebiger Dosierung) verabreicht wurde. Die Therapie-Adhärenz und Verabreichung der Behandlung und alle klinischen Sicherheitsvariablen werden auf Basis des SAF analysiert. Die PK-Analysepopulation umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Odronextamab erhalten haben und bei denen nach der ersten Odronextamab-Dosis mindestens ein nicht-fehlender Wert der Arzneimittelkonzentration vorliegt. Die Immunogenitäts-Analysepopulation (ADA-Analysepopulation) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Odronextamab erhielten und bei denen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments mindestens ein nicht-fehlendes <i>Anti-Drug</i>-Antikörper-Ergebnis vorlag. Die NAb-Analysepopulation umfasst alle Patienten, die mindestens eine Odronextamab-Dosis erhalten haben, mindestens ein nicht-fehlendes <i>Anti-Drug</i>-Antikörper-Ergebnis haben und entweder ein negatives Ergebnis des ADA-Assays zu allen Erhebungszeitpunkten oder ein positives Ergebnis des ADA-Assays und mindestens ein nicht-fehlendes NAb-Ergebnis nach der ersten Odronextamab-Dosis haben. <u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Die ORR wird zusammen mit dem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall zusammengefasst. Patienten, deren bestes erreichtes Ansprechen (BOR) nicht auswertbar ist, werden als <i>Non-Responder</i> betrachtet. Die endgültige Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wird durchgeführt, nachdem alle Patienten ihre Woche-52-Erhebung (Kohorten FL Grad 1-3a und MZL) bzw. ihre Woche-36-Erhebung (Kohorten DLBCL, MCL und sonstige B-NHL-Entitäten) abgeschlossen haben oder die Studienteilnahme beendet haben. Eine deskriptive Analyse für die 68 randomisierten Patienten in den beiden DLBCL-Armen wird unterstützend für PK/Pharmakodynamik durchgeführt, um das Verständnis der Expositions-Wirkungs-Analyse für die beiden Arme zu verbessern. <u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> ○ Die ORR gemäß der Lugano-Klassifikation auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung wird zusammen mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		dem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall zusammengefasst. - Die CRR gemäß der Lugano-Klassifikation, auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung oder der zentralen IRC-Beurteilung, wird zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall zusammengefasst. - Die DCR ist definiert als der Anteil an Patienten, die ein BOR von CR, PR oder StD erreichen. Ein BOR von StD muss mindestens einmal ≥ 12 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung die Kriterien für das Ansprechen StD erfüllt haben. Die DCR gemäß der lokalen prüfärztlichen Beurteilung oder der zentralen IRC-Beurteilung wird zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall zusammengefasst. - Die DOR wird für Responder (Patienten mit einem BOR von CR oder PR) definiert. Es handelt sich um die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Erreichens eines CR oder PR bis zum Datum des ersten Fortschreitens der Krankheit oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Ist ein Patient bis zum Stichtag der Analyse nicht progredient oder verstorben, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung am oder vor dem Stichtag zensiert. Die DOR auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung oder der zentralen IRC-Beurteilung wird nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. - Das PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum ersten Auftreten einer progressiven Erkrankung oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Ist ein Patient bis zum Stichtag der Analyse nicht progredient oder verstorben, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung am oder vor dem Stichtag zensiert. Das PFS auf Basis der lokalen prüfärztlichen Beurteilung oder der zentralen IRC-Beurteilung wird nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. - Das OS wird vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod jeglicher Ursache gemessen. Wenn nicht bekannt ist, dass ein Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstorben ist, wird das OS zum letzten dokumentierten Zeitpunkt, an dem der Patient noch lebte, zensiert. Das OS wird nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. - Ergebnisse zur patientenberichteten Lebensqualität, die mit den validierten Instrumenten EORTC-QLQ-C30, FACT-Lym und EQ-5D-3L gemessen wurden, werden mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. <u>Sicherheitsanalyse:</u> Sicherheitsbeobachtungen und -messungen, einschließlich Arzneimittelexposition, Nebenwirkungen, Labordaten, Vitalparameter und ECOG-Leistungsstatus, werden zusammengefasst und in Tabellen und Listen dargestellt.
Resultate		
12	Patientenfluss	<i>Siehe nachfolgendes Flow-Chart</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).	
13	Rekrutierung Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Erste Visite des ersten Patienten: 20. November 2019. Die Studie läuft noch. Die Behandlung mit Odronextamab erfolgt für jeden Patienten bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintreten eines anderen protokollspezifizierten Grunds für einen Behandlungsabbruch. An die Behandlungsphase schließt sich eine <i>Safety-Follow-Up</i>-Phase an, bestehend aus drei Visiten vier, acht und zwölf Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis von Odronextamab. Für Patienten, die ihre Behandlung mit Odronextamab aus anderen Gründen als Krankheitsprogression, Tod, Beginn einer nicht protokollkonformen lymphomgerichteten Therapie oder Rücknahme der Einwilligungserklärung beendeten, folgt eine erweiterte <i>Follow-Up</i>-Phase mit Visiten alle zwölf Wochen, bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, des Todes, des Beginns einer nicht protokollkonformen lymphomgerichteten Therapie oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung. Nach der <i>Safety-Follow-Up</i>-Phase und, sofern zutreffend, der erweiterten <i>Follow-Up</i>-Phase wird das Überleben der Patienten weiterhin in zwölfwöchentlichen Intervallen nachverfolgt, bis zum Zeitpunkt des Todes, des <i>Loss-To-Follow-Up</i> oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung.
a: Nach TREND 2004.		

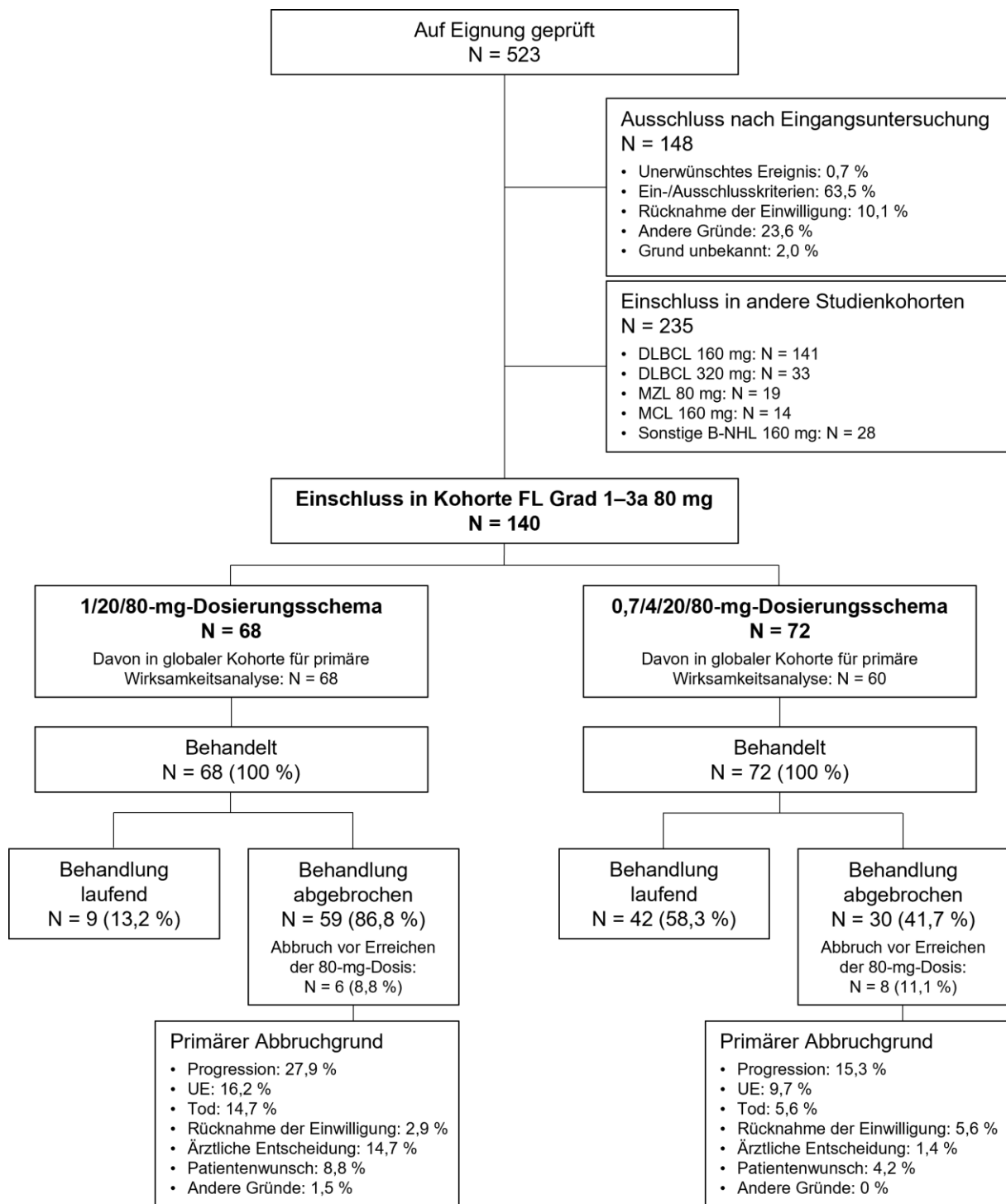


Abbildung 4-15 (Anhang): *Flow-Chart* zum Patientenfluss in Studie ELM-2 (Stand: primärer Datenschnitt vom 31.01.2023)

B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; MCL: Mantelzelllymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; UE: unerwünschtes Ereignis.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische 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 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELM-2

Studie: ELM-2 (R1979-ONC-1625)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ELM-2: <i>Interim CSR zum Datenschnitt vom 31. Januar 2023 für Studie R1979-ONC-1625 (An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti-CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma)</i>	CSR ELM-2

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:

 Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich bei ELM-2 um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
