

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Odronextamab beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Odronextamab in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome[PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
 - Lenalidomid + Rituximab,
 - Rituximab-Monotherapie,
 - Mosunetuzumab,

▫ Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3B von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue World Health Organisation(WHO)-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3B“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3A) ab.
- Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires[GELF]-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist.
- Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer AbD wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Odronextamab vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Odronextamab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Odronextamab
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Odronextamab ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) vorlagen. Über die weiteren Recherchen wurden die 3 laufenden Studien ELM-1, ELM-2 und Glo-BNHL identifiziert.

Die offene, 1-armige Studie ELM-1 umfasst 2 Teile. Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemische Vorthapien werden im zweiten Teil eingeschlossen und mit subkutan angewandtem Odronextamab als Monotherapie in unterschiedlichen Dosen behandelt. Die primären Endpunkte der Studie sind unerwünschte Ereignisse (UEs) und die Gesamtansprechrates (nur im Teil 1 der Studie). Das Studienende ist für Dezember 2025 geplant.

Die offene, 1-armige Studie ELM-2 untersucht Odronextamab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (B-NHL) nach mindestens 2 systemische Vorthapien. Abhängig von der Art des Lymphoms erfolgt der Einschluss in eine von 5 Kohorten: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), follikuläres Lymphom, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom, andere B-NHLs. Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrate gemäß der Lugano-Kriterien. Das Studienende wird für Februar 2028 erwartet.

Die offene, nicht randomisierte Plattformstudie Glo-BNHL untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zu einem Alter von 25 Jahren mit rezidiertem oder refraktärem B-NHL. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten müssen mindestens 1 vorherige systemische Therapie erhalten haben. Zu Beginn der Studie sind 3 Behandlungsgruppen mit folgenden Interventionen vorgesehen: 1. ein bispezifischer Antikörper (Odronextamab), 2. ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit Standardchemotherapie, 3. eine Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zelltherapie. Anfänglich ist in jedem Behandlungsarm oder jeder relevanten Subgruppe eine Stichprobengröße von 15 Patientinnen und Patienten geplant, die um 15 weitere Patientinnen und Patienten erweitert werden kann. Das Ende der Studie ist für Mai 2033 geplant. Primärer Endpunkt ist das objektive Ansprechen.

Die beiden Studien ELM-1 und ELM-2 sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die Plattformstudie Glo-BNHL, die ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 25 Jahre untersucht, wird eine nur sehr geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Zudem ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. Somit stellen diese Studien für keine geeignete Datenquelle für die AbD dar. Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Indikationsregister

Durch die Suche nach Indikationsregistern wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen werden: Das Marginalzonenlymphome-follikuläre Lymphome(MZoL-FL)-Register und das RUBIN-Register.

Das MZoL-FL-Register wird vom Comprehensive Cancer Center Ulm – Institut für Experimentelle Tumorforschung am Universitätsklinikum Ulm in Kooperation mit der German Lymphoma Alliance e. V. (GLA e. V.) betrieben. Es hat zum Ziel, Informationen über das Marginalzonenlymphom und das follikuläre Lymphom, die vom Arzt durchgeführte Diagnostik, die gewählte Behandlung und das Therapieergebnis zu sammeln. Das MZoL-Register ist seit 2015 aktiv und wurde 2020 auf das follikuläre Lymphom erweitert.

Perspektivisch soll eine Zusammenführung mit dem GLA-Register erfolgen. Konkrete Angaben zu der potenziellen Zusammenführung liegen nicht vor.

In das MZoL-FL-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologischer Diagnose eines MZoL oder FL eingeschlossen, unabhängig von dem klinischen Stadium der Erkrankung oder von der geplanten Therapie. Es werden unter anderem Patientencharakteristika, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) erfasst.

Das RUBIN-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der International Organisation of Medical Oncology (iOMEDICO) mit dem Ziel betrieben, Informationen über die antineoplastische Behandlung von hämatologischen Malignomen in Deutschland zu erfassen. Das Register ist die Fortsetzung des 2019 abgeschlossenen Tumorregister-Lymphatische-Neoplasien(TLN)-Registers. Die Patientinnen und Patienten wurden im TLN-Register bis 2021 beobachtet. Die Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten und Neurekrutierung von Patientinnen und Patienten ist laut Registerbetreibenden im RUBIN-Register ab 2024 geplant. Im RUBIN-Register werden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström eingeschlossen. Patientinnen und Patienten können ab der 1. Therapielinie (jeweils zu Beginn einer neuen Therapielinie) ins Register aufgenommen werden. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Zudem ist geplant, zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik patientenberichtete Instrumente einzusetzen.

Da das ebenfalls bei der Suche identifizierte CANTERA/LUPIAE-Register zum Stand der aktuellen Informationen kein Zentrum in Deutschland einschließt, wird es für das vorliegende AbD-Konzept nicht weiter betrachtet.

Über die oben beschriebenen Register hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, die die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen. Sie wurden auf Basis des Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) etabliert und sollen aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtung grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten umfassen. Insbesondere der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz ist für die AbD nicht umfassend genug. Daher sind die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Odronextamab. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

Für eine zeitnahe AbD erscheinen derzeit sowohl das MZoL-FL-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim MZoL-FL-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (patientenberichtete Endpunkte [PROs], systematisch identifizierte Confounder) und der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte), sowie die Erweiterung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (Zeitpunkt der Therapieentscheidung, Erfassung von UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus ist unklar, ob die verschiedenen Versorgungsebenen im Register ausreichend abgebildet sind.

Für beide Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Daher wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert, auch in Hinblick auf eine Erhöhung der Repräsentativität der eingeschlossenen Population.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Generell erscheinen sowohl das MZoL-FL-Register als auch das RUBIN-Register als primäre Datenquelle geeignet. In beiden Registern ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation aktuell jedoch zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Daher wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert, auch in Hinblick auf eine Erhöhung der Repräsentativität der eingeschlossenen Population. Hierzu müsste jedoch sichergestellt sein, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat und es daher empfehlenswert ist, dass die Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie für beide AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Dafür ist es erforderlich, dass die methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) einheitlich sind.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ELM-2 zu Odronextamab und den Daten in den Nutzenbewertungsdossiers für Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel (beides Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden. Diese Beobachtungsdauer wäre auch ausreichend um deutliche Effekte für Endpunkte der Symptomatik zu erkennen.

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, war grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie geplant. Für Odronextamab liegen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben lediglich Ergebnisse für die noch laufende Studie ELM-2 und dies lediglich in Form von Kongressbeiträgen vor. Auf Basis der angegebenen Ereignishäufigkeiten bleibt unklar, ob eine Behandlung mit Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einem Vorteil oder einem Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens führt. Eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf diesem Endpunkt ist somit zum aktuellen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

Da in der vorliegenden Indikation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch die Vermeidung krankheitsbedingter Symptome ein relevantes Therapieziel ist, kann für die orientierende Fallzahlschätzung auch ein Endpunkt zur Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Aus einem Kongressbeitrag zur Studie ELM-2 liegen Auswertungen zu PROs vor. Unter anderem wurde Fatigue im Rahmen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) erfasst. Bei Fatigue handelt es sich um ein relevantes Symptom in der Erkrankung follikuläres Lymphom. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen zum Endpunkt Fatigue Angaben für die Option Mosunetuzumab aus dem Dossier zur Nutzenbewertung vor, die als Ausgangspunkt für eine orientierende Fallzahlschätzung genutzt werden können.

In der Studie ELM-2 beträgt der Anteil Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung zu jedem Erhebungszeitpunkt von Woche 2 bis Woche 50 zwischen 27,3 % und 45,8 %. Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab über 48 Wochen liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bei 69,5 %. Auf Basis der vorliegenden Angaben bestehen Unsicherheiten, ob die Operationalisierungen des Endpunkts in den beiden Studien ausreichend vergleichbar sind, sodass die vorliegende Fallzahlschätzung ausschließlich orientierenden Charakter hat, aber nicht einer konkreten Abschätzung des Umfangs dienen kann.

Nach Extrapolation der Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung auf den für die Datenerhebung zum Gesamtüberleben relevanten Zeitraum von 3 Jahren unter Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten ergeben sich Ereignisanteile von 63 % bis 85 % zu Monat 36 für Odronextamab und 98 % zu Monat 36 für Mosunetuzumab.

Neben der Unsicherheit in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen des Endpunkts Fatigue ergibt sich eine zusätzliche Unsicherheit aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) und die Power (80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = 0,5). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4), unter Verwendung von Chow 2003 durchgeführt. Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf der Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten und der Annahme der Cox-Regression als Auswertungsmethode (und damit auch auf der Annahme proportionaler Hazards).

Bei Ereignisanteilen nach 36 Monaten von 75 % unter der Intervention und 98 % unter der Vergleichstherapie (HR = 0,35) werden beispielsweise insgesamt 308 Patientinnen und Patienten benötigt, um einen Vorteil von Odronextamab zu zeigen. Bei gleichem Ereignisanteil unter der Vergleichstherapie und einem Ereignisanteil von 60 % unter der Intervention (HR = 0,23) sind es hingegen nur 70 Patientinnen und Patienten.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel in derselben Indikation ist eine jährliche Anzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Somit ist die AbD für die oben dargestellten Schätzungen auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten im für die vorliegende Fragestellung relevanten Anwendungsgebiet realistisch durchführbar.

In den oben beschriebenen Szenarien werden teilweise unter 100 Patientinnen und Patienten benötigt. Dabei ist aber zu beachten, dass sich aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für

Confounder in der Auswertung einer AbD die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs ergibt. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet einiger Szenarien der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten notwendig, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

In keinem der beschriebenen Register ist die Anzahl der interessierenden Patientinnen und Patienten derzeit ausreichend. Je nach Szenario und mit Hinblick auf die AbD zu Epcoritamab müssen die Patientenzahlen deutlich erhöht werden.

Das beschriebene Vorgehen dient in erster Linie einer orientierenden Fallzahlschätzung. Soll ein Zusatznutzen von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand des Symptoms Fatigue gezeigt werden, muss ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus muss in der AbD die Erhebung der Symptomatik über ein geeignetes validiertes Instrument in einer geeigneten Operationalisierung erfolgen.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Odronextamab gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse

möglich. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Odronextamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^a nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
I(ntervention)	Odronextamab
C(omparison)	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ^c .
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - Schwerwiegende / schwere Infektionen - Schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - Schwerwiegende / schwere Neutropenie - Schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen - Tumorlysesyndrom (TLS)

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrsseitige Tabelle)

a. Der G-BA geht davon aus, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3B nicht in Betracht kommt. b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. GELF: Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Odronextamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das MZoL-FL- und das RUBIN-Register können beide potenziell als Datenquellen für die AbD dienen, sofern noch notwendige Anpassungen erfolgen. Beim MZoL-FL-Register wäre hierfür insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (PROs, UEs und Confounder) und der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) notwendig. Im RUBIN-Register müsste der Datensatz für die AbD um die Erhebung von UEs erweitert werden und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD wäre erforderlich. Darüber hinaus ist unklar, ob die verschiedenen Versorgungsebenen im Register ausreichend abgebildet sind. In Hinblick auf die Erhöhung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen ebenso wie der Repräsentativität wäre eine AbD unter gemeinsamer Berücksichtigung beider Register empfehlenswert.
- Die AbD zu Odronextamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für die Realisierbarkeit beider AbDs ist es daher empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie für beide AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Dafür ist es erforderlich, dass die methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) einheitlich sind.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenzahl auf mindestens 100 bis 308 geschätzt, unter der Voraussetzung, dass ein Nachteil von Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.
 - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel ist eine jährliche Anzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen im Register, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Odronextamab als Monotherapie gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen würden. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung patientenrelevanter Daten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Dies betrifft insbesondere auch die Klärung des therapeutischen Stellenwerts gegenüber Therapiealternativen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Der G-BA hat mit Beschluss vom 04.04.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung der AbDs als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt werden. Zudem wäre dadurch eine einheitliche Datenerhebung mit bspw. einheitlichen

Endpunktoptimalisierungen gewährleistet. Für die Planung einer solchen Studie wäre allerdings ein vor Beginn der AbDs und unabhängig von den einzelnen zu bewertenden Arzneimitteln erstelltes Masterprotokoll notwendig, das um jeweils wirkstoffspezifische Protokollappendizes ergänzt wird.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall sind die Schätzungen zum Umfang der AbD mit Unsicherheiten behaftet und die Effektgrößen können auf Basis der vorliegenden Daten nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.