

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.04.2024 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 Epcoritamab beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Epcoritamab in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem 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 Epcoritamab 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 Epcoritamab 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 Epcoritamab nicht angezeigt ist.
- Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab 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 Zulassungserweiterung für Epcoritamab für das follikuläre Lymphom 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 Epcoritamab zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Epcoritamab
- 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

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung ist Epcoritamab für das follikuläre Lymphom weder in der EU oder den USA zugelassen, weshalb keine diesbezüglichen 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 EPCORE NHL-1, -3 und -6 identifiziert.

Die offene, 1-armige Studie EPCORE NHL-1 untersucht Epcoritamab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und / oder refraktärem B-Zelllymphom und gliedert sich in 3 Teile. Die Patientinnen und Patienten mussten im 1. Teil nach Behandlung mit einem anti- Cluster of Differentiation (CD)20 Antikörper und / oder nach autologer Stammzelltransplantation rezidiert und / oder refraktär sein. Für den 2. und 3. Teil mussten sie mindestens 2 Therapien, einschließlich eines anti-CD20 monoklonalen Antikörpers in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben und entweder für eine autologe

Stammzelltransplantation nicht geeignet sein oder auf diese nicht angesprochen haben. Das Studienende ist für Januar 2029 geplant. Die primären Endpunkte der Studie sind Dosis-limitierende Toxizität, unerwünschte Ereignisse (UEs), das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und die Gesamtansprechrate (ORR).

Die offene Studie EPCORE NHL-3 hat die Untersuchung der Sicherheit und vorläufigen Wirksamkeit von Epcoritamab bei japanischen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, refraktärem oder progressivem B-Zelllymphom, sowie partieller oder vollständiger Remission nach Standardtherapie zum Ziel. In einen ersten Teil der Studie, der keinen Vergleich mit anderen Therapien vorsieht, wurden Patientinnen und Patienten mit CD20-positiver Erkrankung unterschiedlicher Entitäten eingeschlossen. Im zweiten Teil der Studie erfolgt der Einschluss in 5 verschiedene Arme, die sich sowohl bezüglich der eingeschlossenen Entitäten als auch der Behandlung mit Epcoritamab (Mono- oder Kombinationstherapie) unterscheiden. Die darunter eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom müssen abhängig vom Studienarm mindestens 2 bzw. 1 Vorbehandlung haben, darunter mindestens 1 Therapie mit einem anti-CD20 monoklonalen Antikörper. Das Studienende ist für Dezember 2024 geplant. Die primären Endpunkte der Studie sind Dosis-limitierende Toxizität, UEs und ORR.

Die offene, 1-armige Studie EPCORE NHL-6 untersucht Epcoritamab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder follikulären Lymphom im ambulanten Bereich. Die Patientinnen und Patienten müssen eine nachgewiesene CD20-positive Erkrankung aufweisen und diejenigen mit follikulärem Lymphom müssen mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben, einschließlich einer Therapie mit einem anti-CD20 monoklonalen Antikörper. Das Studienende ist für Mai 2029 geplant. Die primären Endpunkte der Studie sind das Auftreten von Zytokin-Freisetzungssyndromen (CRSs), Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndromen (ICANS) und neurologischer Toxizität.

Die beiden Studien EPCORE NHL-1 und -6 sind nicht vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Studie EPCORE NHL-3 ist zwar vergleichend angelegt, da aber in jedem der Studienarme Epcoritamab Teil der Studienmedikation ist, ist die Studie ebenfalls nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Indikationsregister

Durch die Suche nach Indikationsregistern wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen werden: Das Marginalzonen-lymphome-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.

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 ist der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz für die AbD nicht

umfassend genug. Daher sind die klinischen Krebsregister in ihrer derzeitigen Form keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Epcoritamab. 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 01.02.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab 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. Für Epcoritamab liegen keine veröffentlichten Daten zum Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Therapien vor. Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab oder Tisagenlecleucel, beides Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beträgt der Anteil noch lebender Patientinnen und Patienten nach 36 Monaten 80 bzw. 84 % (Schätzung auf Basis Daten in den Nutzenbewertungsdossiers zu 12 Monaten für Mosunetuzumab [93 %] bzw. 24 Monaten für Tisagenlecleucel [89 %]). Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Indikation nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre. Zur Beobachtung deutlicher Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben sollten für die AbD die Patientinnen und Patienten mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden, dies gilt auch für Endpunkte der Symptomatik.

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, ist grundsätzlich eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Epcoritamab gegenüber der Vergleichstherapie geplant. Es liegen jedoch für Epcoritamab keine veröffentlichten Daten zum Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, sodass auf Basis dieses Endpunkts keinerlei Aussagen zu einem möglichen Vor- oder Nachteil von Epcoritamab getroffen werden können.

Da in der vorliegenden Indikation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens die Vermeidung krankheitsbedingter Symptome ein relevantes Therapieziel ist, könnte in der vorliegenden Situation für die orientierende Fallzahlschätzung auch ein Endpunkt zur Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt werden. Doch auch hierzu liegen für Epcoritamab keinerlei Daten vor. Daher wird in der vorliegenden Situation auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet.

Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine jährliche Patientenzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet erscheint es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll eine AbD durchzuführen, um aussagekräftige

Ergebnisse für Epcoritamab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu generieren, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen.

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 Epcoritamab 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 Epcoritamab hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^a nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
I(ntervention)	Epcoritamab
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)
a. Der G-BA geht davon aus, dass Epcoritamab 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 Epcoritamab nicht angezeigt ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab 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 Epcoritamab 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 Epcoritamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschluss vom 01.02.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab 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
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Datenkonstellation nicht möglich. Allein aus den methodischen Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung ergibt sich, dass insgesamt mindestens 100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden müssen.
 - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine jährliche Patientenzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten 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 Epcoritamab 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 ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass in der vorliegenden Situation aufgrund fehlender Daten auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet werden muss, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll eine AbD durchzuführen.

Mögliche Durchführung einer AbD als Plattformstudie

Der G-BA hat mit Beschluss vom 01.02.2024 ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab 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. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.