

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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) 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:

Für Patientinnen und Patienten, für die eine chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel,
 - Axicabtagen-Ciloleucel,
 - Lisocabtagen maraleucel,
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommen.
- Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.
- Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. 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 Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von 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: In Teil A wird die intravenöse und in Teil B die subkutane Applikation von Odronextamab in einer Dosiseskaltungs- und Dosisexpansionsphase bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder chronisch lymphatischer Leukämie (letztere nur in Teil A) untersucht. Für die Aufnahme in Teil B müssen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A oder DLBCL zusätzlich mindestens 2 vorherige systemische Therapielinien erhalten haben. Der primäre Endpunkt sind unerwünschte Ereignisse (UEs) und die Gesamtansprechrates (nur Teil A). Das Studienende wird für Dezember 2025 erwartet.

Bei der offenen 1-armigen Studie ELM-2 können erwachsene Patientinnen und Patienten in 5 krankheitsspezifische Kohorten (unter anderem DLBCL) eingeschlossen werden. Zum Einschluss müssen Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien ein Rezidiv aufweisen oder refraktär gegen diese sein. Der primäre Endpunkt ist die objektive Ansprechrates gemäß Lugano-Kriterien. Das Studienende wird für Februar 2028 erwartet.

Bei der Studie Glo-BNHL handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Plattformstudie mit adaptiven bayesschem Design. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten ≤ 25 Jahren mit B-Zell NHL (u. a. DLBCL), sofern sie refraktär sind bzw. ein Rezidiv nach ≥ 1 vorherigen systemischen Therapielinien aufweisen. Zu Beginn der Studie sind folgende 3 parallele Behandlungsgruppen vorgesehen: 1. bispezifische Antikörper (Odronextamab), 2. Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit Standard-Chemotherapie, 3. CAR-T-Zelltherapien. Geplant ist eine Stichprobengröße von 15 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm, welche

auf maximal 30 Patientinnen und Patienten erweitert werden kann. Der primäre Endpunkt ist das objektive Ansprechen. Das Studienende wird für Mai 2033 erwartet.

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 ≤ 25 Jahre untersucht, wird eine nur sehr geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die zudem unklar ist, ob sie dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen. Somit stellen diese Studien keine geeignete Datenquelle für die AbD dar. Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation DLBCL eingeschlossen werden: Das GLA-Register und das RUBIN-Register.

Das German Lymphoma Alliance (GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der German Lymphoma Alliance mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Datenerfassung von Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen zu schaffen. In das GLA-Register werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem diagnostizierten malignen Lymphom unabhängig vom Krankheitsstadium, der Behandlungslinie oder dem Therapiekonzept eingeschlossen. Falls verfügbar, werden alle relevanten Daten des vorherigen Krankheitsverlaufs retrospektiv erfasst. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, molekulargenetische Befunde, das jeweilige Therapieschema sowie Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Die Dokumentation des DLBCL wurde im Jahr 2023 begonnen.

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). 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.

Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die klinischen Krebsregister 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. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister. Die klinischen Krebsregister sind in ihrer derzeitigen Form insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Odronextamab. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheinen derzeit sowohl das GLA-Register als auch das RUBIN-Register grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (patientenberichtete Endpunkte [PROs] und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig einer der beiden Fragestellungen (siehe PICO unten) zugeordnet werden können.

Für das RUBIN-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten. Für das GLA-Register liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Angaben zur Patientenzahl vor.

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.

Die Eignung als primäre Datenquelle ist fragestellungsspezifisch zu beurteilen. Fragestellung 1 umfasst als zweckmäßige Vergleichstherapie neben einer Stammzelltransplantation insbesondere CAR-T-Zelltherapien, für welche behandelnde Zentren bzw. Kliniken spezifische

qualitätssichernde Anforderungen erfüllen müssen. Unter der Annahme dieser Versorgungsstruktur ist zum jetzigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass das GLA-Register dank des Netzwerks aus großen Praxen und Kliniken die verschiedenen Therapieoptionen in Fragestellung 1 voraussichtlich besser abbilden kann. Fragestellung 2 hingegen umfasst vor allem Immunchemotherapien als Vergleichstherapien, die auf allen Versorgungsebenen verabreicht werden. Aus diesem Grund wäre für Fragestellung 2 eine Kombination beider Register ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen. Dabei muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass keine Doppelerfassung von Patientinnen und Patienten erfolgt.

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 den vorliegenden Fragestellungen ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ELM-2 zu Odronextamab und der publizierten Überlebenszeiten der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten CAR-T-Zelltherapien (Fragestellung 1) oder Immunchemotherapien (Fragestellung 2) ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre.

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, soll eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen werden. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Prognosen zwischen den Patientengruppen der beiden Fragestellungen der AbD (kurative vs. palliative Intention, siehe PICO-Schema) ist davon auszugehen, dass sich die Überlebenszeiten zwischen den beiden Patientengruppen deutlich unterscheiden. Entsprechend lassen sich auch nur fragestellungsbezogene Fallzahlschätzungen eine sinnvolle Einschätzung zur Durchführbarkeit der AbD zu.

Mangels Daten zum Gesamtüberleben differenziert nach Fragestellung wird in der vorliegenden Situation auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet.

Gemäß den letzten Beschlüssen zu Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet (z. B. Epcoritamab oder Tisagenlecleucel) ist eine jährliche Patientenzahl von circa 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten zu erwarten. Dabei wird von einer jährlichen Anzahl von circa 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1), und von circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2), ausgegangen. Vor dem Hintergrund der vorliegenden

Patientenzahlen im Anwendungsgebiet erscheint es unabhängig vom Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung sinnvoll eine AbD durchzuführen, um aussagekräftige Ergebnisse für Odronextamab 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 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 (mehreseitige Tabelle)

	Fragestellung 1	Fragestellung 2
P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^a	für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^b
I(ntervention)	Odronextamab	
C(omparison)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Monotherapie Pixantron, ▪ Bestrahlung

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Scheitern des kurativen Therapieansatzes^f (nur Fragestellung 1) ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) - Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) - schwerwiegende / schwere Neutropenie - Tumorlysesyndrom (TLS) - Graft-versus-Host-Disease (GvHD) (nur Fragestellung 1) - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen (nur Fragestellung 2)
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>f. Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission. Bei ausreichend langer Beobachtungszeit kann auch das eigentlich interessierende Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden.</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SOC: Systemorganklasse</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Odronextamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GLA-Register und das RUBIN-Register scheinen grundsätzlich als Datenquelle geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Beim GLA-Register wäre insbesondere die Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) sowie der Erhebungsstruktur (einheitliche Erhebungszeitpunkte) erforderlich. Beim RUBIN-Register wäre vor allem eine Erweiterung des Datensatzes (UEs) und eine Ausweitung der PRO-Erhebung auf die gesamte Laufzeit der AbD erforderlich. Darüber hinaus muss in beiden Registern sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten eindeutig einer der beiden Fragestellungen zugeordnet werden können.
- Die Eignung als primäre Datenquelle ist fragestellungsspezifisch zu beurteilen. Während das GLA-Register dank des Netzwerks aus großen Praxen und Kliniken voraussichtlich die verschiedenen Therapieoptionen in Fragestellung 1 besser abbildet, wäre für Fragestellung 2 eine Kombination beider Register ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Odronextamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

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 pro Fragestellung eingeschlossen werden müssen. Im RUBIN-Register ist die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell zu gering, um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten. Für das GLA-Register liegen derzeit keine Angaben zu Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor.
 - Gemäß den letzten Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine jährliche Patientenzahl von circa 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten zu erwarten (circa 525 bis 1200 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2).

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter 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 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.

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.