

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.01.2025 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.

Darüber hinaus hat der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Loncastuximab tesirin und Glofitamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Epcoritamab als Monotherapie in der Behandlung von Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine chimäre-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

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:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Bestrahlung

Der G-BA macht dabei u. a. folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.
- Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).
- Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Darüber hinaus soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Komparatoren in der Konzepterstellung berücksichtigt werden:

- Glofitamab
- Loncastuximab tesirin
- Odronextamab

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 und geplante Datenerhebungen

Bei der Studie EPCORE NHL-1 handelt es sich um eine laufende, 1-armige Phase-I/II-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom. Für einen Einschluss in den zulassungsrelevanten Studienteil musste die Erkrankung nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie rezidiviert oder refraktär sein. Die Patientinnen und Patienten erhalten Epcoritamab als Monotherapie. Primärer Endpunkt des zulassungsrelevanten Studienteils ist die objektive Ansprechrate (ORR) nach Lugano-Kriterien. Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die Studie EPCORE NHL-3 ist eine laufende, zweiteilige Phase-I/II-Studie bei japanischen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, refraktärem oder progressivem B-Zell-Lymphom, oder mit partieller oder vollständiger Remission nach Standardtherapie. In einer der Studienarme werden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen Therapielinien eingeschlossen. Die Behandlung erfolgt mit Epcoritamab, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie. Primäre Endpunkte der zulassungsrelevanten Dosisexpansionsphase sind ORR nach Lugano-Kriterien, Dosis-limitierende Toxizität und unerwünschte Ereignisse. Da Epcoritamab in jedem der Studienarme Teil der Studienmedikation ist, ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die Studie EPCORE NHL-4 ist eine laufende Phase-I/II-Studie bei chinesischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Lymphom. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen Therapielinien erhalten eine Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie. Primäre Endpunkte sind das beste Gesamtansprechen gemäß Lugano-Kriterien und Dosis-limitierende Toxizität. Da alle Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet Epcoritamab erhalten haben, ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Bei der Studie EPCORE NHL-6 handelt es sich um eine laufende, 1-armige Phase-II-Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder follikulärem

Lymphom im ambulanten Bereich. Patientinnen und Patienten mit DLBCL müssen mindestens 1 vorherige systemische Therapie erhalten haben. Die Intervention besteht aus Epcoritamab als Monotherapie. Die primären Endpunkte der Studie sind das Auftreten von Zytokin-Freisetzungssyndromen (CRS), Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndromen (ICANS) und neurologischer Toxizität. Die Studie ist nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Bei der Studie EPCORE DLBCL-1 handelt es sich um eine laufende, randomisierte Phase-III-Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapie. Diese werden randomisiert einer Behandlung mit Epcoritamab als Monotherapie oder einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin oder Bendamustin + Rituximab zugeteilt. Primärer Endpunkte der Studie ist das Gesamtüberleben. Da die Optionen der Vergleichstherapie in der Studie nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die FDA beauftragt die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom. Die Intervention soll aus Epcoritamab als Monotherapie oder einer Behandlung mit einer Standardtherapie nach Maßgabe des Arztes bestehen. Der primäre Endpunkt soll das Gesamtüberleben sein und sekundäre Endpunkte sollen das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate umfassen. Das Studienende war für Dezember 2024 geplant und der finale Studienbericht soll zum Dezember 2025 vorliegen. Auf der Internetseite zu den Anforderungen und Verpflichtungen nach dem Inverkehrbringen der FDA wird der Status der Studie als „laufend“ angegeben. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung liegen keine weitergehenden Informationen zu dieser Studie vor. Es ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob die Optionen der Vergleichstherapie in der Studie der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

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. Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister, welche die Einschlusskriterien ebenfalls erfüllen.

Das German Lymphoma Alliance(GLA)-Register ist seit 2023 aktiv und wird von der GLA mit dem Ziel betrieben, eine übergreifende Plattform für die Datenerfassung von Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen zu schaffen. Im 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.

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). Im RUBIN-Register werden Patientinnen und Patienten mit DLBCL, follikulärem Lymphom, chronisch lymphatischer Leukämie, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom oder Morbus Waldenström ab der 1. Therapielinie eingeschlossen. 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.

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. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der 15 Krebsregister. Derzeit ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht für das DLBCL spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, verbunden mit der fehlenden Flexibilität bei Datensatzerweiterungen noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD. Zumindest das Problem der Datenzusammenführung der 15 klinischen Landeskrebsregister kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten zukünftig ändern.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b 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.

Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Loncastuximab tesirin und Glofitamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll.

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 der Fragestellung der AbD (siehe PICO) zugeordnet werden können. Ideal wäre eine Kombination beider Register, 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 der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Basierend auf den Ergebnissen der Studien EPCORE NHL-1 und EPCORE NHL-3 zu Epcoritamab und der publizierten Überlebenszeiten der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Therapien wie auch der zusätzlich benannten Komparatoren ist davon auszugehen, dass nach einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben erkennbar wäre, sodass die Patientinnen und Patienten in der AbD mindestens 36 Monate nachbeobachtet werden sollten.

Da die vorhandenen Daten zu Epcoritamab und den Vergleichstherapien keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung liefern (siehe unten), erfolgt im vorliegenden AbD-Konzept, zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlenszenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Epcoritamab in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl

an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Gemäß dem Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5$ %, 1-seitiger Test), eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) und eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten. Die Schätzungen wurden jeweils mittels SAS 9.4 unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Fallzahlbetrachtung auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Eine Unsicherheit ergibt sich daraus, dass in kürzerer Zeit mehrere Wirkstoffe im selben Anwendungsgebiet zugelassen wurden, für die der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen eingeleitet hat. Der zukünftige Stellenwert der einzelnen Therapien (einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie) im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich nicht abschätzen. Es wird daher von Rekrutierungsverhältnissen von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie ausgegangen.

Es ergibt sich ein aufdeckbarer Effekt mit einer Spanne von ca. $HR = 0,32$ bis $HR = 0,40$. Beispielsweise kann bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten, einem Verteilungsverhältnis von 1:3 zwischen Intervention und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 70 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,36 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden.

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 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt ^a
I(ntervention)	Epcoritamab
C(omparison)	Individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Bestrahlung
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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) - schwerwiegendes / schweres Tumor Flare - schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem^c - schwerwiegende / schwere Phototoxizität^c - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>c. potenzielles spezifisches unerwünschtes Ereignis der zusätzlich im Auftrag benannten Komparatoren Glofitamab, Loncastuximab tesirin und Odroneksamab</p> <p>CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; TLS: Tumorlysesyndrom</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Epcoritamab 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 der Fragestellung zugeordnet werden können. Eine Kombination beider Register wäre ideal, um eine möglichst hohe Patientenzahl einschließen zu können, alle Versorgungsebenen abzubilden und die Repräsentativität zu erhöhen.
- Die AbD zu Epcoritamab sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.
- Es ist zu beachten, dass der G-BA mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Loncastuximab tesirin und Glofitamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet hat. Für eine Realisierbarkeit der AbDs ist es daher unter anderem empfehlenswert, dass alle Datenerhebungen in derselben Datenquelle erfolgen und die Patientinnen und Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie für alle AbDs im jeweiligen Kontrollarm eingeschlossen werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass jeder der 4 Wirkstoffe jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden soll. Daher ist für eine Realisierbarkeit empfehlenswert, dass die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der jeweiligen AbD zusätzlich im Kontrollarm der anderen 3 AbDs ausgewertet 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 Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlenszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Epcoritamab auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

- Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

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, 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 gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, 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

Mit Beschlüssen vom 01.02.2024 bzw. 16.01.2025 hat der G-BA ebenfalls Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen für Odronextamab bzw. Loncastuximab tesirin und Glofitamab im selben Anwendungsgebiet eingeleitet. In der vorliegenden Situation wäre die Durchführung einer AbD als adaptive Plattformstudie denkbar. In einer solchen Plattformstudie könnten Patientinnen und Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, als gemeinsame Kontrollgruppe genutzt und jeder der 4 Wirkstoffe könnte jeweils als zusätzlicher Komparator in den anderen 3 AbDs berücksichtigt werden. 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 unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.