I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (im Folgenden als Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom[b, c]		
1	nach 1 Linie einer systemischen Therapie[d]	individualisierte Therapie[e, f] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie[g] ▪ CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie[g] ▪ CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie[g] ▪ Lenalidomid + Rituximab
2	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie[h]	individualisierte Therapie[e, f] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid + Rituximab ▪ Mosunetuzumab ▪ Tisagenlecleucel ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab ▪ Lisocabtagen maraleucel und ▪ Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA auf das rezidivierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) behandelt. Epcoritamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß GBA 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. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit einer jeweils geeigneten Chemoimmuntherapie behandelt wird. Eine autologe Stammzelltransplantation kann für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. g. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Gemäß GBA ist entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets nach einer Vortherapie im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. h. Für Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab nicht angezeigt ist.		

CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches

In der vorliegenden Bewertung werden folgende verkürzte Bezeichnungen zur Benennung der jeweiligen Patientenpopulation von Fragestellung 1 und Fragestellung 2 verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien

Der pU weicht von der Festlegung des GBA zur Unterscheidung der Patientengruppen nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) ab und bearbeitet in seinem Dossier lediglich 1 Fragestellung, die Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehr Vortherapien umfasst. Ferner benennt der pU im Rahmen der individualisierten Therapie für die von ihm festgelegte Fragestellung weitere Therapieoptionen (z. B. Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) als mögliche Vergleichstherapie und berücksichtigt hingegen die vom GBA benannten zulassungsüberschreitend eingesetzten Optionen (z. B. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie) nicht.

Die fehlende Aufteilung der Patientengruppen nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) führt dazu, dass für beide vom GBA benannten Fragestellungen keine geeigneten Daten vorliegen. Die vom GBA abweichende zusätzliche Benennung bzw. Nichtbenennung von Therapieoptionen bleibt hingegen ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU ausschließlich Daten gegenüber der sowohl von ihm als auch vom GBA benannten Therapieoption Lenalidomid + Rituximab vorgelegt hat. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Da für keine der vom GBA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die RCT EPCORE FL-1 zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit Lenalidomid + Rituximab identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen wurden.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie EPCORE FL-1 sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da der pU keine geeigneten Auswertungen getrennt nach den Fragestellungen des GBA vorgelegt hat. Für beide Fragestellungen des GBA liegen somit keine

geeigneten Daten zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Im Folgenden wird die RCT EPCORE FL-1 charakterisiert und die Eignung der Studie für die Beantwortung von Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie) und von Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien) sowie weitere Kritikpunkte beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EPCORE FL-1

Die Studie EPCORE FL-1 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit Lenalidomid + Rituximab. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem klassischem follikulärem Lymphom im Stadium II, III oder IV (früher Grad 1 bis 3a) ohne histologische Transformation zu einem aggressiven Lymphom und mit Cluster-of-Differentiation(CD)20+-Erkrankung eingeschlossen. Es mussten eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung nach ≥ 1 vorherigen systemischen Therapie (monoklonaler CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie) und ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 vorliegen. Darüber hinaus musste bei den Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes aufgrund von Symptomen und / oder der Krankheitslast die Notwendigkeit einer Einleitung einer Behandlung bestehen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Epcoritamab 48 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm A), Epcoritamab 24 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm B) oder Lenalidomid + Rituximab (Arm C) zugeteilt. Arm B (N = 61) ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Die Studienpopulation umfasst 243 Patientinnen und Patienten in Arm A und 245 Patientinnen und Patienten in Arm C. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 Jahre nach Beginn der Erstlinientherapie vs. Zweitlinie: > 2 Jahre nach Beginn der Erstlinientherapie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie: < 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie: ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab erfolgte in Arm A und Arm C der Studie gemäß der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Epcoritamab in Arm A der Studie erfolgte hingegen zu Studienbeginn nicht gemäß Fachinformation. Patientinnen und Patienten, die vor Protokoll-Version 2.0 vom 21.02.2023 eingeschlossen wurden, haben in Zyklus 3 48 mg Epcoritamab nur an Tag 1 und nicht wie laut Fachinformation vorgesehen auch an Tag 8, Tag 15 und Tag 22 erhalten. Zudem wurden Patientinnen und Patienten vor Protokoll-Version 3.0 vom 30.08.2023 mit Epcoritamab nach einem 2-stufigen Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22) statt nach dem empfohlenen 3-stufigen

Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15 und 48 mg an Tag 22), jeweils in Kombination mit Lenalidomid + Rituximab, behandelt. Von den 243 in Arm A randomisierten Patientinnen und Patienten haben 133 (55 %) Epcoritamab nach dem zugelassenen 3-stufigen Aufdosierungsschema erhalten. Die von den Vorgaben der Fachinformation zu Epcoritamab genannten Abweichungen stellen die grundsätzliche Eignung der Studie EPCORE FL-1 jedoch nicht infrage.

Die beiden primären Endpunkte der Studie EPCORE FL-1 sind das beste Gesamtansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) und das progressionsfreie Überleben (PFS), jeweils nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission gemäß Lugano-Kriterien 2014. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Patientenpopulation der Studie EPCORE FL-1

In die RCT EPCORE FL-1 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen, 59 % hatten 1 Vortherapie und 41 % ≥ 2 Vortherapien erhalten. Somit enthält die Studie grundsätzlich jeweils eine Teilpopulation für die 2 Fragestellungen des GBA. Der pU legt mit dem Dossier jedoch nur vollständige Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie EPCORE FL-1 vor, geeignete Auswertungen getrennt nach den beiden Fragestellungen des GBA nach Anzahl der Vortherapien (1 Vortherapie vs. ≥2 Vortherapien) fehlen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Auswertungen sind für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet.

In Anhang 4-G von Modul 4 A des Dossiers liegen zwar Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapielinie (Zweitlinie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie) vor, für die Bewertung der sich daraus ergebenden Teilpopulationen fehlen jedoch u. a. Angaben zu Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien gemäß Modulvorlagen des GBA. Zudem zeigen sich diskrepante Angaben zwischen dem Dossier und dem Studienbericht bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den dargestellten Subgruppen. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Angaben zur Anzahl der vorherigen systemischen Therapien erstmals zum Zeitpunkt der Screening-Visite (zwischen Tag −28 und Tag −1) erfasst und zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) aktualisiert werden sollten. Während die Subgruppe jener Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie in Modul 4 A 157 vs. 159 Patientinnen und Patienten umfasst, werden dieser Subgruppe im Studienbericht 145 vs. 141 Patientinnen und Patienten zugeordnet (jeweils Intervention vs. Komparator). Diese Diskrepanz kommt dadurch zustande, dass die Aufteilung in die Subgruppen für das Dossier auf Basis von Angaben, die zur Screening-Visite (zwischen Tag −28 und Tag −1) erfasst wurden, erfolgte, für den Studienbericht dagegen eine Aufteilung auf Basis von Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) gewählt wurde. Letztere Aufteilung war gemäß

Studienunterlagen für die Subgruppenanalysen der primären Endpunkte (bestes Gesamtansprechen und PFS) und der Sicherheitsendpunkte präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung wird die Aufteilung der Subgruppen anhand der Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung als maßgeblich erachtet.

Vergleichstherapie in der Studie EPCORE FL-1 bildet keine individualisierte Therapie ab

Der GBA hat für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands festgelegt.

- Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie) kommen als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie mehrere Kombinationen aus einem monoklonalen CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) mit einer Chemotherapie oder die chemotherapiefreie Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab infrage.
- Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien) werden Bendamustin oder Zanubrutinib, jeweils in Kombination Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab und die chimäre-Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel (letztere nach ≥ 3 systematischen Therapien) als Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie genannt.

Gemäß Hinweis des GBA sind die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen im Rahmen einer direkt vergleichenden Studie zu begründen.

In der Studie EPCORE FL-1 wurde als Vergleichstherapie ausschließlich eine Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab eingesetzt. Da demnach keine Wahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen zur Verfügung stand, war eine individualisierte Therapieauswahl gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA grundsätzlich nicht möglich.

Im Folgenden wird geprüft, inwieweit Lenalidomid + Rituximab für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption darstellt und ob sich ggf. Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Eignung von Lenalidomid + Rituximab als Vergleichstherapie für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie (Fragestellung 1)

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren insgesamt 286 von 488 Patientinnen und Patienten (59 %) entsprechend Fragestellung 1 mit lediglich 1 Therapielinie vorbehandelt. Nahezu alle in die Studie EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (98 % der Gesamtpopulation) haben gemäß Einschlusskriterium ≥ 1 vorherige systemische Therapie mit

einem monoklonalen CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten.

Von den 286 Patientinnen und Patienten, die in der Studie EPCORE FL-1 zum Zeitpunkt der Randomisierung mit nur 1 Therapielinie vorbehandelt waren, wurden 116 (ca. 41 %) während der Erstlinientherapie oder binnen 2 Jahren nach Beginn der Erstlinientherapie progredient, 167 (ca. 58 %) nach > 2 Jahren. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere für erstgenannte Gruppe (Progress binnen 2 Jahren) die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung > 2 Jahre nach Erstlinientherapie lässt sich allerdings nicht hinreichend sicher ausschließen, dass gemäß Leitlinienempfehlungen eine andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Kombinationstherapie (d. h. eine der Chemoimmuntherapien) eine potenziell besser geeignete individuelle Behandlungsoption dargestellt hätte. Da jedoch der Einsatz von Chemoimmuntherapien (3 der 4 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA) bei Behandlung des rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphoms im deutschen Versorgungskontext zurückhaltend erfolgt, wird trotz der in der Studie EPCORE FL-1 fehlenden Auswahlmöglichkeit und der damit einhergehenden fehlenden Individualisierung der Therapie davon ausgegangen, dass mit dem Einsatz von Lenalidomid + Rituximab eine hinreichend adäquate Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie gewährleistet war.

Eignung von Lenalidomid + Rituximab als Vergleichstherapie für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien (Fragestellung 2)

In der Studie EPCORE FL-1 waren zum Zeitpunkt der Randomisierung 202 von insgesamt 488 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (41 %) entsprechend Fragestellung 2 mit ≥ 2 Therapielinien vorbehandelt.

Bei 51 von 202 Patientinnen und Patienten (25 %) mit ≥ 2 Vortherapien zum Zeitpunkt der Randomisierung trat bereits binnen 6 Monaten nach Abschluss der letzten systemischen Therapie eine Progression der Erkrankung auf. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der entsprechenden Therapie liegen für Fragestellung 2 nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass insgesamt ein relevanter Anteil der in die RCT EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv entwickelt hat.

In Fragestellung 2 enthält die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt eine im Vergleich zu Fragestellung 1 größere Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen. Grund hierfür ist die Erweiterung der individualisierten Therapie um weitere Wirkstoffklassen, die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach 2 oder mehr Vortherapien zugelassen und laut Leitlinien empfohlen sind. Der Anteil von

Patientinnen und Patienten, für die die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab nach ≥ 2 Vortherapien die individuell am besten geeignete Therapie darstellt, lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilen. Entsprechend der Leitlinienempfehlungen ist jedoch davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, insbesondere für jene mit Frührezidiv, eine andere vom GBA benannte Therapieoption (z. B. CAR-T-Zelltherapie oder bispezifischer Antikörper) eine besser geeignete individuelle Option gewesen wäre. Ob in der Studie EPCORE FL-1 möglicherweise eine Teilpopulation mit ≥ 2 Vortherapien eingeschlossen wurde, für die Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Behandlungsoption darstellt, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilt werden. Die Studie EPCORE FL-1 ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA für Fragestellung 2 nicht geeignet.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass trotz alleinigem Einsatz von Lenalidomid + Rituximab im Vergleichsarm der RCT EPCORE FL-1 und einer damit einhergehenden fehlenden Individualisierung der Therapie eine hinreichend adäquate Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie (Patientenpopulation von Fragestellung 1) gewährleistet war. Die Teilpopulation der Studie EPCORE FL-1 mit 1 Vortherapie ist somit für die Nutzenbewertung relevant. Für Fragestellung 2 ermöglicht die Studie hingegen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie fehlen im Dossier allerdings vollumfänglich aufbereitete Angaben (gemäß den vom GBA bereitgestellten Modulvorlagen) zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (umfasst Behandlungsdauer und endpunktbezogene Beobachtungsdauern), Folgetherapien und zu Rückläufen der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte. Zudem sind in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für diejenige Teilpopulation von Patientinnen und Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite 1 Vortherapie hatten. Somit fehlen für die vorliegende Bewertung Ergebnisse auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung für alle im Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachteten Endpunkte, inklusive Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Die vorliegenden Informationen und Auswertungen zur relevanten Teilpopulation sind somit unzureichend und für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom, die bereits mindestens 1 Linie einer systemischen Therapie erhalten

haben, liegen für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab.

Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom[b, c]			
1	nach 1 Linie einer systemischen Therapie[d]	individualisierte Therapie[e, f] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie[g] ▪ CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie[g] ▪ CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie[g] ▪ Lenalidomid + Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie[h]	individualisierte Therapie[e, f] unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid + Rituximab ▪ Mosunetuzumab ▪ Tisagenlecleucel ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab ▪ Lisocabtagen maraleucel und ▪ Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA auf das rezidivierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) behandelt. Epcoritamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß GBA 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. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit einer jeweils geeigneten Chemoimmuntherapie behandelt wird. Eine autologe Stammzelltransplantation kann für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. g. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Gemäß GBA ist entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets nach einer Vortherapie im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. h. Für Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab nicht angezeigt ist.			

Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches			

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.