

Epcoritamab (follikuläres Lymphom)

1. Addendum zum Projekt A24-40 (AbD-Konzept)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is centered in white text on a dark blue segment.

ADDENDUM

Projekt: A24-122

Version: 1.0

Stand: 16.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1920

DOI: 10.60584/A24-122

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Epcoritamab (follikuläres Lymphom) – 1. Addendum zum Projekt A24-40 (AbD-Konzept)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.12.2024

Interne Projektnummer

A24-122

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-122>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (follikuläres Lymphom); 1. Addendum zum Projekt A24-40 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-122>.

Schlagwörter

Epcoritamab, Lymphom – Follikuläres, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Epcoritamab, Lymphoma – Follicular, Registries, Benefit Assessment, Concept

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Anna-Katharina Barnert
- Katrin Nink
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung der AbD	2
2.2 Neue Daten im Vergleich zum AbD-Konzept A24-40	4
2.3 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	5
3 Fazit	11
4 Literatur	12
Anhang A Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Kontrollgruppe für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	3
Tabelle 2: Aufdeckbares Hazard Ratio (HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1	14

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen.....	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimension 3-Level
FACT-Lym	Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MAIC	matching-adjustierter indirekter Vergleich
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
PRO	patientenberichteter Endpunkt
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.12.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Epcoritamab (AbD-Konzept A24-40 vom 03.06.2024 [1]) beauftragt.

Der Auftrag umfasst die folgende Bewertung und Einbindung der im Beteiligungsverfahren vorgebrachten Aspekte zur orientierenden Fallzahlschätzung:

- Es soll eine neue Berechnung der orientierenden Fallzahlschätzung erfolgen. Hierfür sollen die Daten des am 18. September 2024 veröffentlichten EPAR zu Epcoritamab einbezogen werden.
- Die Fallzahlschätzung soll basierend auf der übermittelten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Konzepterstellung erfolgen. Darüber hinaus soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung folgender zusätzlicher Komparatoren in der patientenindividuellen Therapie berechnet werden:
 - Axicabtagen ciloleucel
 - Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

2 Bewertung

Gemäß Auftrag des G-BA soll eine erneute orientierende Fallzahlschätzung unter Einbeziehung der Daten des am 18. September 2024 veröffentlichten European Public Assessment Reports (EPAR) [2] zu Epcoritamab erfolgen. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen für Epcoritamab keine veröffentlichten Daten zum Gesamtüberleben oder zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Therapien vor. Daher wurde auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet.

Die Fragestellung der vorliegenden AbD ist in Abschnitt 2.1 dargestellt. In Abschnitt 2.2 findet sich eine Übersicht zu den neuen Daten im Vergleich zum Konzept A24-40 und in Abschnitt 2.3 erfolgt eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien für eine mögliche AbD. Diese ersetzt eine orientierende Fallzahlschätzung.

2.1 Fragestellung der AbD

Für die vorliegende AbD zu Epcoritamab ergibt sich die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellung.

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	

Gemäß Auftrag des G-BA soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter zusätzlicher Berücksichtigung der Komparatoren Axicabtagen ciloleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der patientenindividuellen Therapie berechnet werden.

2.2 Neue Daten im Vergleich zum AbD-Konzept A24-40

Daten zu Epcoritamab

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung konnte auf Basis der vorliegenden Informationen keine orientierende Fallzahlbetrachtung dargestellt werden. Mit dem EPAR sind nun Daten aus der laufenden, 1-armigen Phase-1/2-Studie EPCORE NHL-1 (Studie GCT3013-01) verfügbar. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, fortschreitendem und / oder refraktärem, reifem B-Zelllymphom in 3 Kohorten eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1-3A) waren der Kohorte für rezidierte / refraktäre indolente Non-Hodgkin-Lymphome zugeordnet. Neben Ergebnissen zum primären Endpunkt, der objektiven Ansprechrates, liegen auch Ergebnisse zu Gesamtüberleben, unerwünschten Ergebnissen (UE) und patientenberichteten Endpunkten (PRO) vor (Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma [FACT-Lym] und EuroQol 5-Dimension 3-Level [EQ-5D-3L]). Die Studie EPCORE NHL-1 gliedert sich in Dosisescalations-, Dosisexpansions- und Dosisoptimierungsphase, wobei die Daten der Dosisexpansionsphase der Zulassung zugrunde liegen.

Aus dem EPAR geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten in der für die Zulassung maßgeblichen Dosisexpansionsphase Epcoritamab in einem Dosierungsschema erhalten haben, das von dem für das follikuläre Lymphom zugelassenen Dosierungsschema abweicht. So erfolgte die Dosissteigerung in der Studie im ersten Zyklus über 2 Zwischenschritte, beginnend mit 0,16 mg an Tag 1 und 0,8 mg an Tag 8 bis zur vollen Dosis von 48 mg ab Tag 15 (0,16/0,8 mg Dosisregime). In den Zyklen 2 bis 3 erfolgte die Gabe wöchentlich, ab Zyklus 4 bis 9 alle 2 Wochen und ab Zyklus 10 alle 4 Wochen. Abweichend hiervon sieht die Fachinformation [3] eine weitere Zwischendosis von 3 mg an Tag 15 von Zyklus 1 und die erste volle Dosis erst ab Tag 22 des ersten Zyklus vor. Dieses 0,16/0,8/3 mg Dosisregime erhielten die Patientinnen und Patienten der EPCORE-NHL-1-Studie erst in der Optimierungsphase. Es wurde eingeführt, um das Risiko von Zytokin-Freisetzungssyndromen (CRS) zu reduzieren.

Im EPAR werden hauptsächlich die Ergebnisse dieser Expansionsphase berichtet. Für die Optimierungsphase liegen nur Daten zum Ansprechen vor. Im zwischenzeitlich veröffentlichten Nutzenbewertungsdossier von Epcoritamab [4] sind vorrangig Ergebnisse aus der Optimierungsphase dargestellt. Für PROs liegen sowohl im EPAR als auch im Nutzenbewertungsdossier lediglich Daten aus der Expansionsphase vor, in der die Patientinnen und Patienten nicht die zulassungskonforme Dosierung erhalten haben. Es waren 128 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom in der Expansionsphase und 86 in der Optimierungsphase eingeschlossen.

Weiterhin wird im EPAR die laufende, 1-armige, Phase-1/2-Studie GCT3013-04 (EPCORE NHL-3) beschrieben, in welche japanische Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-NHL eingeschlossen waren. Die Studie bestand aus einer Eskalations- und einer Expansionsphase. Zum Datenschnitt vom 21.04.2023 wurden insgesamt 21 Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären follikulären Lymphom eingeschlossen. Für patientenberichtete Endpunkte, wie beispielsweise den FACT-LymS, liegen im EPAR und im Dossier zur Nutzenbewertung lediglich Daten aus der Expansionsphase der Studie EPCORE NHL-1 vor, in der die Patientinnen und Patienten nicht die zulassungskonforme Dosierung erhalten haben.

Daten und Analysen zur Vergleichsseite

Außerdem liegen im EPAR Routinedaten aus einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf elektronischen Patientenakten aus den USA vor. In diese waren Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2022 eine Behandlung in mindestens der dritten Therapielinie erhalten hatten.

Ebenfalls sind im EPAR matching-adjustierte indirekte Vergleiche (MAICs) mit verfügbaren Therapiealternativen (Chemoimmuntherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen ciloleucel) enthalten, wobei als Endpunkte nur die objektive Ansprechrates und das komplette Ansprechen betrachtet werden. Die Limitationen dieser Vergleiche sind im EPAR beschrieben.

2.3 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien

Die vorliegenden Daten liefern keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlsschätzung (siehe unten). Es erfolgt daher eine orientierende Betrachtung unterschiedlicher Fallzahlscenarien. 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.

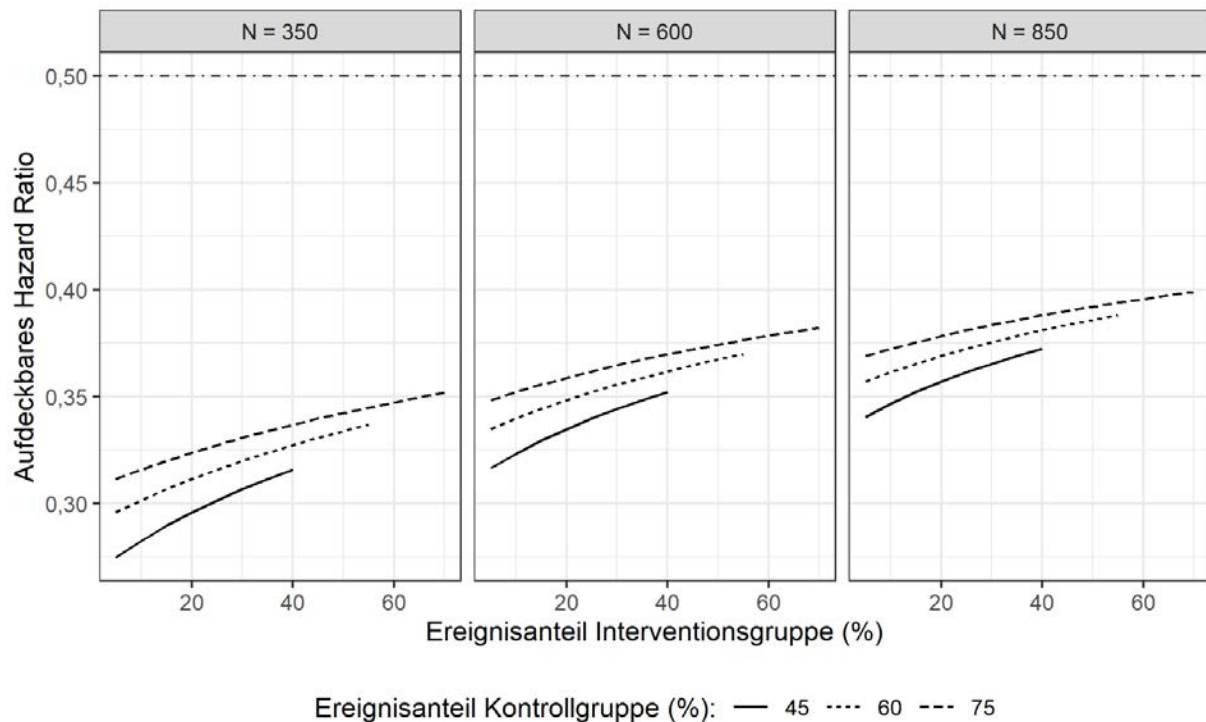
Die Betrachtung basiert in der vorliegenden Indikation auf einem Endpunkt zur Symptomatik (siehe Konzept A24-17 [5]). Gemäß Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird eine Patientenzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet erwartet [1,6]. Der zwischenzeitlich veröffentlichte Beschluss zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in derselben Indikation benennt eine größere Spanne von 370 bis 840 Patientinnen und Patienten [7].

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts zur Symptomatik (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 350$, $N = 600$ und $N = 850$ verwendet.

Für die Kontrollgruppe werden auf Basis der gesichteten Daten Ereignisanteile von 45 %, 60 % und 75 % angenommen (siehe Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlsszenarien unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 40 %, bis 55 % bzw. bis 70 % dargestellt. Bei den betrachteten Ereignissen handelt es sich jeweils um eine Verschlechterung der Symptomatik um einen definierten Schwellenwert (Responderanalysen): Höhere Ereignisanteile bedeuten damit einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Verschlechterung ihrer Symptomatik erfahren haben.

Weiterhin angenommen werden ein Rekrutierungsverhältnis von 1:1 zwischen der Intervention und der Kontrollgruppe, übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. Die Schätzungen wurden jeweils mittels R (Version 4.4.1) unter Verwendung des Ansatzes von Chow 2003 [8] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien für eine mögliche AbD zu Epcoritamab auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Die folgende Abbildung 1 zeigt den aufdeckbaren Effekt mit einer Spanne von ca. $HR = 0,3$ bis $HR = 0,4$ (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Epcoritamab gegenüber der Vergleichstherapie unter Verwendung festgelegter Stichprobengrößen (N) und Ereignisanteile in den beiden Behandlungsgruppen (siehe auch Anhang A).



36-monatige Beobachtungsdauer; 1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$), gekennzeichnet mit der horizontalen Linie bei $HR = 0,5$ und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1 (HR: Hazard Ratio; N: Stichprobenumfang)

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen

Aus Abbildung 1 geht hervor, dass beispielsweise bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten, einem Ereignisanteil von 45 % in der Kontrollgruppe und 40 % in der Interventionsgruppe ein HR von ca. 0,35 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlscenarien

Eine Einordnung der dargestellten Fallzahlscenarien anhand vorliegender Evidenz erfolgt exemplarisch für den Endpunkt FACT-LymS.

Daten zur Vergleichstherapie

Zu den für die Konzepterstellung übermittelten Vergleichstherapien liegen für Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel Daten aus den Dossiers zur Nutzenbewertung [9,10] vor. Bei der im Dossier zu Mosunetuzumab vorgelegten Studie GO29781 handelt es sich um eine 1-armige Studie zu Mosunetuzumab als Monotherapie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom oder mit chronisch lymphatischer Leukämie eingeschlossen wurden. Die im Dossier ausgewertete und auch für den vorliegenden Bericht relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom hatte bereits mindestens 2 systemische Therapielinien erhalten und

umfasste 90 Patientinnen und Patienten. Bei der für Tisagenlecleucel vorgelegten Studie ELARA handelt es sich um eine offene, 1-armige Phase-2-Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen wurden, deren Erkrankung nach einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie refraktär oder rezidiert war. Die Studienpopulation umfasste 98 Patientinnen und Patienten.

Für Mosunetuzumab können aus der Kaplan-Meier-Kurve zu den Zeitpunkten 6 Monate und 12 Monate die Ereignisanteile für eine Verschlechterung im FACT-LymS um mindestens 9 Punkte (entsprechen 15 % der Skalenspannweite des Instruments) abgelesen werden. Die Extrapolation auf 36 Monate ergibt Ereignisanteile von 54 % bis 67 %. Für Tisagenlecleucel liegen Angaben zur Veränderung gegenüber Baseline zu unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten vor. Per Normalverteilungsannahme und einer Responseschwelle für die Verschlechterung von 9 Punkten kann der jeweilige Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis geschätzt werden und anschließend unter Verwendung der Exponentialverteilungsannahme [8], die Ereignisanteile auf 36 Monate extrapoliert werden. Es ergibt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung eine untere Grenze von 58 % für den Ereignisanteil zu 36 Monaten. Somit liegt der Ereignisanteil unter einer Behandlung mit Tisagenlecleucel innerhalb der für Mosunetuzumab eröffneten Spanne von 54 % bis 67 %.

Im Rahmen dieses Addendums sollen für die Kontrollgruppe ergänzend die Therapieoptionen Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie Axicabtagen ciloleucel einbezogen werden. Es liegen jedoch für beide Optionen keine Auswertungen zum FACT-LymS vor.

Daten zu Epcoritamab

Für patientenberichtete Endpunkte aus der Studie EPCORE NHL-1 liegen sowohl im EPAR als auch im Nutzenbewertungsdossier von Epcoritamab lediglich Daten aus der Expansionsphase vor, in der die Patientinnen und Patienten nicht die zulassungskonforme Dosierung erhalten haben. Für den FACT-LymS liegen aus der Expansionsphase Angaben zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline vor. Per Normalverteilungsannahme und anschließender Exponentialverteilungsannahme für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (mindestens 9 Punkte) wurde eine untere Grenze von 56 % für den Ereignisanteil zu 36 Monaten bestimmt.

Geht man auf Basis der vorhandenen Informationen zu Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel für die Kontrollgruppe von einem Anteil Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung von 54 % bis 67 % aus und auf Interventionsseite von ca. 56 %, lässt sich den Szenarien entnehmen, dass bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet erwartbaren Patientenzahlen grundsätzlich unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt beim Endpunkt FACT-LymS aufgedeckt werden kann (vergleiche Abbildung 1).

Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Daten

Die der orientierenden Betrachtung von Fallzahlszenarien zugrunde liegenden Annahmen beinhalten eine Reihe von Unsicherheiten. So unterscheiden sich die Operationalisierungen des Endpunkts FACT-LymS in der Studie zu Mosunetuzumab von der in den Studien zu Tisagenlecleucel und Epcoritamab. In der Studie zu Tisagenlecleucel waren zudem auch die Rücklaufquoten des FACT-Lym Fragebogens im Studienverlauf sehr niedrig. Darüber hinaus sind für Epcoritamab die Daten nur für die Population berichtet, deren Dosisregime nicht vollständig der Zulassung entspricht. Des Weiteren ist auch die Vergleichbarkeit der betrachteten Studienpopulationen und somit beispielsweise auch die Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere nicht sichergestellt.

Insgesamt hat daher die vorliegende Betrachtung möglicher Fallzahlszenarien ausschließlich orientierenden Charakter. Auch die durch Extrapolation ermittelten Ereignisanteile zu Monat 36 sind aufgrund der getroffenen Annahmen [8] mit Unsicherheiten behaftet. Um die genannten Unsicherheiten zu adressieren, umfassen die dargestellten Fallzahlszenarien eine breite Spanne möglicher Ereignisanteile, die auch die für den Endpunkt FACT-LymS vorliegenden Daten abdeckt. Es erscheint auch unter Berücksichtigung der Unsicherheiten realistisch, mit den im Indikationsgebiet erwartbaren Patientenzahlen ausreichend große Effekte im Rahmen einer AbD unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdecken zu können.

Soll ein Zusatznutzen von Epcoritamab gegenüber der Vergleichstherapie anhand der Symptomatik gezeigt werden, muss die Erhebung der Symptomatik in der AbD über ein geeignetes validiertes Instrument in einer geeigneten Operationalisierung erfolgen. Zudem müssen gleichzeitig aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben erhoben werden, um einen Nachteil von Epcoritamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausschließen zu können (siehe auch folgenden Abschnitt).

Ergänzende Einordnung der vorliegenden Evidenz zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für Epcoritamab liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben im EPAR für die Studie EPCORE NHL-1 nur Auswertungen aus der Expansionsphase vor, in der die Patientinnen und Patienten das von der Zulassung abweichende 0,16/0,8 Dosisregime erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2). Für die Optimierungsphase mit dem zulassungskonformen 0,16/0,8/3 Dosisregime sind Angaben zum Gesamtüberleben aus dem Dossier zur Nutzenbewertung verfügbar [4].

In der Studie EPCORE NHL-1 wurden die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom in der Expansionsphase (N = 128) zum Datenschnitt vom 16.10.2023 im Median 22,9 Monate (95 %-KI: 20,6 Monate; 24,2 Monate) nachbeobachtet, wobei der Anteil überlebender Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab bei 69,5 % lag. Die mediane Überlebenszeit war nicht erreicht. Zu Monat 21 lebten noch 69,9 % (95 %-KI

60,6 %; 77,4 %) der Patientinnen und Patienten. Extrapoliert auf 36 Monate ergibt sich ein Anteil lebender Patientinnen und Patienten von 54 %. Die Patientinnen und Patienten der Optimierungsphase, die mit dem zulassungskonformen Dosisregime von Epcoritamab (0,16/0,8/3 mg) behandelt wurden (N = 86), waren zum Datenschnitt vom 08.01.2024 im Median 5,7 Monate (95 %-KI: 4,4 Monate; 6,5 Monate) nachbeobachtet. Zu diesem Datenschnitt mit sehr kurzer Nachbeobachtungsdauer lag der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten bei 1,2 % (1 Patientin oder 1 Patient verstorben), das mediane Gesamtüberleben war nicht erreicht.

Für die Kontrollgruppe liegen Daten für die beiden Optionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel aus den jeweiligen Dossiers zur Nutzenbewertung [9,10] vor. Unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab waren nach 18 Monaten noch 91,1 % der Patientinnen und Patienten am Leben. Unter Tisagenlecleucel waren es 93,2 % nach 18 Monaten und 89 % nach 24 Monaten. Extrapoliert auf 36 Monate ergaben sich Anteile lebender Patientinnen und Patienten von 80 % bzw. 84 % für Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel.

Gemäß aktuellem Auftrag sollen die beiden Komparatoren Axicabtagen ciloleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der patientenindividuellen Therapie ergänzend berücksichtigt werden. In den Dossier zur Nutzenbewertung [11,12] liegen Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben inklusive Kaplan-Meier-Kurven vor. Zu den späten Zeitpunkten (36 Monaten) wurden jedoch bereits viele Patientinnen und Patienten zensiert. Mittels Extrapolation mit Überlebensanteilen zu Zeitpunkten, zu denen mehr Patientinnen und Patienten unter Risiko sind, ergibt sich für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ein Anteil noch lebender Patientinnen und Patienten von 70 % nach 36 Monaten (basierend auf einem Überlebensanteil von 89 % nach 12 Monaten) und für Axicabtagen ciloleucel von 80 % nach 36 Monaten (basierend auf einem Überlebensanteil von 86,4 % nach 24 Monaten).

Es liegen Unsicherheiten vor, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben deutlich einschränken. Dies betrifft unter anderem den Schweregrad der Erkrankung in der jeweiligen Studienpopulation. Darüber hinaus bestehen bei den Angaben aus Kaplan-Meier-Schätzungen zu Patientinnen und Patienten, die zu Monat 36 (oder einem ähnlich langen Zeitpunkt) noch leben, Unsicherheiten in der Schätzung, da der Anteil an Zensierungen hier höher ist als zu früheren Zeitpunkten.

Im Rahmen einer AbD zu Epcoritamab müssen bei einer Studienplanung auf Basis der Symptomatik somit auch aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben erhoben werden, um einen Nachteil von Epcoritamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausschließen zu können.

3 Fazit

Aufgrund der in Abschnitt 2.3 genannten Gründe ist eine orientierende Fallzahlschätzung in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden Addendum wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen die Effektgrößen für eine AbD zum Wirkstoff Epcoritamab bei Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind. Hierfür eignen sich insbesondere Endpunkte zur Symptomatik, erhoben in geeigneter Operationalisierung mittels eines validierten Instruments. Ein Nachteil im Gesamtüberleben muss jedoch gleichzeitig ausgeschlossen werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten für einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Epcoritamab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen vor. Auch unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten ein besonderer Stellenwert zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. 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.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (follikuläres Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-40.html>].
2. European Medicines Agency. Tepkinly; Extension of indication variation assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tepkiny-h-c-005985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. AbbVie Deutschland. tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1128/>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (follikuläres Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-17.html>].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten) [online]. 2022 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5751/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa - Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002_BAnz.pdf.
8. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
9. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/#dossier>.

10. Roche Pharma. Mosunetuzumab (Lunsumio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/848/#dossier>.

11. BeiGene Germany. Zanubrutinib (Brukinsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/#dossier>.

12. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 13.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/902/#dossier>.

Anhang A Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Kontrollgruppe für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten

Tabelle 2: Aufdeckbares Hazard Ratio (HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (1-seitiger Test), Power 80 %, verschobene Nullhypothese $HR \geq 0,5$ und verschiedene Ereignisanteile in den beiden Behandlungsgruppen bei 36-monatiger Beobachtungsdauer (mehrsseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:		
		Stichprobenumfang N = 350	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 850
5	45	0,27	0,32	0,34
10	45	0,28	0,32	0,35
15	45	0,29	0,33	0,35
20	45	0,3	0,33	0,36
25	45	0,3	0,34	0,36
30	45	0,31	0,34	0,37
35	45	0,31	0,35	0,37
40	45	0,32	0,35	0,37
5	60	0,3	0,33	0,36
10	60	0,3	0,34	0,36
15	60	0,31	0,34	0,37
20	60	0,31	0,35	0,37
25	60	0,32	0,35	0,37
30	60	0,32	0,36	0,38
35	60	0,32	0,36	0,38
40	60	0,33	0,36	0,38
45	60	0,33	0,36	0,38
50	60	0,33	0,37	0,39
55	60	0,34	0,37	0,39
5	75	0,31	0,35	0,37
10	75	0,32	0,35	0,37
15	75	0,32	0,36	0,38
20	75	0,32	0,36	0,38
25	75	0,33	0,36	0,38
30	75	0,33	0,36	0,38
35	75	0,33	0,37	0,39
40	75	0,34	0,37	0,39
45	75	0,34	0,37	0,39
50	75	0,34	0,37	0,39

Tabelle 2: Aufdeckbares Hazard Ratio (HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (1-seitiger Test), Power 80 %, verschobene Nullhypothese $HR \geq 0,5$ und verschiedene Ereignisanteile in den beiden Behandlungsgruppen bei 36-monatiger Beobachtungsdauer (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:		
		Stichprobenumfang N = 350	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 850
55	75	0,34	0,38	0,39
60	75	0,35	0,38	0,4
65	75	0,35	0,38	0,4
70	75	0,35	0,38	0,4