

Odronextamab (follikuläres Lymphom)

1. Addendum zum Projekt A24-17 (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 background.

ADDENDUM

Projekt: A24-121

Version: 1.0

Stand: 16.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1919

DOI: 10.60584/A24-121

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Odronextamab (follikuläres Lymphom) – 1. Addendum zum Projekt A24-17 (AbD-Konzept)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.12.2024

Interne Projektnummer

A24-121

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-121>

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. Odronextamab (follikuläres Lymphom); 1. Addendum zum Projekt A24-17 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-121>.

Schlagwörter

Odronextamab, Lymphom – Follikuläres, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink

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 A24-17	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
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
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 Odronextamab (AbD-Konzept A24-17 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 19. November 2024 veröffentlichten EPAR zu Odronextamab 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 19.11.2024 veröffentlichten European Public Assessment Reports (EPAR) [2] zu Odronextamab erfolgen. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen für die Studie ELM-2 zu Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich vorläufige Ergebnisse in Form von Konferenzabstracts vor. Auf Basis dieser Daten wurde im Konzept eine orientierende Fallzahlschätzung für den Endpunkt Fatigue dargestellt.

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 A24-17 und in Abschnitt 2.3 erfolgt eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien für eine mögliche AbD. Diese ergänzt die orientierende Fallzahlschätzung (zur weiteren Erläuterung siehe Abschnitt 2.3).

2.1 Fragestellung der AbD

Für die vorliegende AbD zu Odronextamab 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)	Odronextamab
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 Odronextamab 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 Odronextamab nicht angezeigt ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab 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 A24-17

Daten zu Odronextamab

Für die im AbD-Konzept beschriebene laufende Phase-2-Studie ELM-2 (Studie 1625) lagen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lediglich Daten aus Konferenzabstracts vor. Im EPAR sind Daten zu 2 Datenschnitten (Interimsdatenschnitt vom 31.01.2023 und primärer Datenschnitt vom 20.10.2023) aufgeführt. Es liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse (UE) und Ansprechraten vor. Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO), wie zum Beispiel dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30), der im Konzept für die orientierende Fallzahlschätzung herangezogen wurde, sind im EPAR nicht berichtet.

Für die laufende, 1-armige Phase-1-Studie ELM-1 (Studie 1333) liegen im EPAR keine Ergebnisse zur vorliegenden Fragestellung vor. Es sind lediglich Ergebnisse einer Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie berichtet.

In den Studien ELM-1 und ELM-2 wurde Odronextamab in 2 verschiedenen Dosisregimen eingesetzt:

- **1/20 mg Dosisregime:** 1 mg (jeweils 0,5 mg an Tag 1 und an Tag 2, Zyklus 1) und 20 mg (jeweils 10 mg an Tag 8 und an Tag 9, Zyklus 1), gefolgt von 80 mg wöchentlich (ab Tag 15, Zyklus 1). Ab Zyklus 5 beträgt die Erhaltungsdosis 160 mg alle 2 Wochen. Das Intervall kann auf 4 Wochen verlängert werden, wenn die Patientin oder der Patient 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen gezeigt hat.
- **0,7/4/20 mg Dosisregime:** 0,7 mg (0,2 mg an Tag 1, Zyklus 1, gefolgt von 0,5 mg an Tag 2, Zyklus 1), 4 mg (jeweils 2 mg an Tag 8 und an Tag 9, Zyklus 1) und 20 mg (jeweils 10 mg an Tag 15 und an Tag 16, Zyklus 1), gefolgt von 80 mg wöchentlich (ab Tag 1, Zyklus 2). Ab Zyklus 5 beträgt die Dosis 160 mg alle 2 bzw. 4 Wochen nach vollständigem Ansprechen über 9 Monate.

Im EPAR werden die Ergebnisse der beiden Studien ELM-1 und ELM-2 sowohl getrennt für die 2 Dosisregime 1/20 mg und 0,7/4/20 mg von Odronextamab als auch gepoolt über die beiden Dosisregime dargestellt. Dabei entspricht das Dosisregime 0,7/4/20 mg dem in der Fachinformation zu Odronextamab empfohlenen Dosisregime [3] und wurde aufgrund des Auftretens von Zytokinfreisetzungs syndromen von Grad ≥ 3 in den Studien ELM-1 (Protokoll-Amendment 16) und ELM-2 (Protokoll-Amendment 4) im Jahr 2021 eingeführt. Zum Zeitpunkt

des Datenschnitts vom 31.01.2023 haben in der Studie ELM-2 von 128 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom 60 (47 %) das 0,7/4/20 Dosisregime und 68 (53 %) das 1/20 Dosisregime erhalten.

Daten und Analysen zur Vergleichsseite

Weiterhin wird im EPAR die retrospektive Beobachtungsstudie FLORA (R1979-ONC-20103) beschrieben, in die Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom eingeschlossen wurden, die zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2020 eine Behandlung in mindestens der dritten Therapielinie begonnen hatten. Als Datenquelle dienten u. a. elektronische Patientenakten aus Tumorzentren in Asien, Europa und Nordamerika. Der primäre Endpunkt ist die objektive Ansprechrates gemäß Lugano-Kriterien. Für einen Vergleich der Ergebnisse der FLORA-Studie mit denen aus der Studie ELM-2 wurden Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Analysen eingesetzt. Die Ergebnisse der IPTW-Analysen werden im EPAR aufgrund bestehender Limitationen (z. B. unterscheiden sich die Studien in Bezug auf den Zeitraum ihrer Rekrutierung, was sich auf die Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen als Behandlungsoption auswirkt) lediglich deskriptiv dargestellt.

2.3 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien

Die vorliegenden Daten liefern keine Informationen (siehe unten), die eine aktualisierte Fallzahlsschätzung gegenüber dem AbD-Konzept A24-17 ermöglichen, auch nicht mit Blick auf die zusätzlich benannten Komparatoren. Die Unsicherheiten der Schätzung sind im Konzept beschrieben. Nachfolgend findet sich – auch in Konsistenz zu dem Addendum zum AbD-Konzept zu Epcoritamab in der vorliegenden Indikation (A24-122) – daher eine orientierende Betrachtung unterschiedlicher Fallzahlscenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Odronextamab 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.

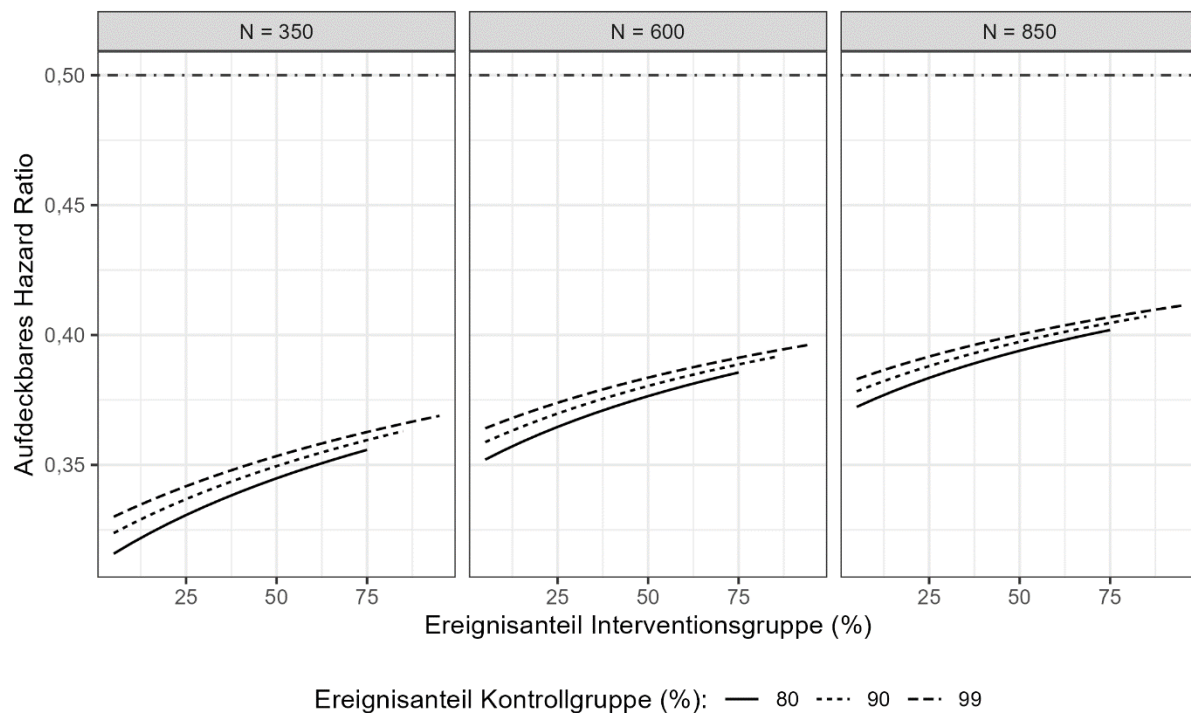
Die Betrachtung basiert in der vorliegenden Indikation auf einem Endpunkt zur Symptomatik (siehe Konzept A24-17 [1]). Gemäß Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird eine Patientenzahl von 650 bis 690 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet erwartet [1,4]. Der zwischenzeitlich veröffentlichte Beschluss zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in derselben Indikation benennt eine größere Spanne von 370 bis 840 Patientinnen und Patienten [5].

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 80 %, 90 % und 99 % angenommen (siehe Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlsszenarien unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 75 %, bis 85 % bzw. bis 95 % 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 [6] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Betrachtung von Fallzahlsszenarien für eine mögliche AbD zu Odronextamab auf den Annahmen der Cox-Regression (insbesondere der Annahme proportionaler Hazards).

Die folgende Abbildung 1 zeigt den aufdeckbaren Effekt mit einer Spanne von ca. $HR = 0,30$ bis $HR = 0,40$ (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Odronextamab 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 80 % in der Kontrollgruppe und 50 % in der Interventionsgruppe ein HR von ca. 0,38 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlsszenarien

Eine Einordnung der dargestellten Fallzahlsszenarien anhand vorliegender Evidenz erfolgt analog zum Konzept exemplarisch für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels EORTC QLQ-C30.

Daten zur Vergleichstherapie

Zu den für die Konzepterstellung übermittelten Vergleichstherapien liegen zum Endpunkt Fatigue Angaben für Mosunetuzumab aus dem Dossier zur Nutzenbewertung vor [7]. Bei der im Dossier 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 systemischen Therapielinien erhalten und umfasste 90 Patientinnen und Patienten. In der Studie wurde der Endpunkt Fatigue mittels EORTC QLQ-C30 erhoben und als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung zu irgendeinem Zeitpunkt (Abnahme um mindestens 10 Punkte) unter einer Behandlung mit Mosunetuzumab über 48 Wochen ausgewertet. Dieser Anteil betrug 69,5 %, was auf 36 Monate extrapoliert einen Anteil von 98 % ergibt.

Im Rahmen dieses Addendums sollen für die Kontrollgruppe ergänzend die Komparatoren Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab sowie Axicabtagen ciloleucel für die orientierende Betrachtung von Fallzahl Szenarien berücksichtigt werden. Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab liegen Auswertungen zum Symptom Fatigue, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, für die Operationalisierung Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (Abnahme um mindestens 10 Punkte) aus dem Nutzenbewertungsverfahren vor [8]. Bei der dort vorgelegten Studie ROSEWOOD handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-2-Studie zum Vergleich von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab als Monotherapie. In die Studie waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien eingeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung betrug unter Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (N = 145) 50 % nach 11,1 Monaten bzw. 89 % nach Extrapolation auf 36 Monate. Für Axicabtagen ciloleucel sind keine Daten zum EORTC QLQ-C30 verfügbar.

Daten zu Odronextamab

Wie beschrieben, lagen zum Zeitpunkt der Erstellung des AbD-Konzepts zu Odronextamab beim follikulären Lymphom für den Endpunkt Fatigue lediglich Auswertungen aus einem Kongressbeitrag zur Studie ELM-2 vor. Da im EPAR keine Daten zu patientenberichteten Ereignissen berichtet sind, wird im vorliegenden Addendum auf die im Konzept A24-17 zugrunde gelegten Angaben zurückgegriffen.

In der Studie ELM-2 wurde Fatigue im Rahmen des EORTC QLQ-C30 operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine bedeutsame Verschlechterung im Vergleich zu Baseline erfahren haben (definiert als eine Abnahme um mindestens 10 Punkte). Die Angaben zu diesem Anteil liegen für den Interimsdatenschnitt vom 31.01.2023 als Spanne über die Erhebungszeitpunkte von Woche 2 bis Woche 50 vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung des Fatigue-Scores zu jedem Erhebungszeitpunkt von Woche 2 bis Woche 50 betrug in der Studie ELM-2 zwischen 27,3 % und 45,8 %. Da der für die Datenerhebung relevante Zeitraum 3 Jahren beträgt, werden die Daten auf diesen Zeitraum extrapoliert, woraus sich Ereignisanteile von 63 % bis 85 % zu Monat 36 unter Odronextamab ergeben.

Geht man auf Basis der vorhandenen Informationen zu Mosunetuzumab und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die Kontrollgruppe von einem Anteil Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung von 89 % bis 98 % aus und auf Interventionsseite von 63 bis 85 %, kann davon ausgegangen werden, dass bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet erwartbaren Patientenzahlen grundsätzlich unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt beim Endpunkt Fatigue aufgedeckt werden kann (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 Fatigue zwischen den Studien für die Kontrollgruppe und der Studie ELM-2. In letzterer handelt es sich um Anteile für Verschlechterung zu einzelnen Zeitpunkten, nicht um Anteile für mindestens eine Verschlechterung im Zeitraum von Studienbeginn bis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt. Des Weiteren ist auch die Vergleichbarkeit der betrachteten Studienpopulationen und somit beispielsweise auch die Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere nicht sichergestellt. Darüber hinaus sind für Odronextamab die Daten zum Endpunkt Fatigue nur für die Gesamtpopulation der Studie ELM-2 berichtet, ohne separate Auswertung der Patientinnen und Patienten mit zulassungskonformer Dosierung.

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 [6] mit Unsicherheiten behaftet. Um die genannten Unsicherheiten zu adressieren, umfassen die dargestellten Fallzahlszenarien eine breite Spanne möglicher Ereignisanteile, die auch die für den Endpunkt Fatigue 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 Odronextamab 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 Odronextamab für das Gesamtüberleben mit ausreichender Sicherheit ausschließen zu können (siehe auch folgender Abschnitt).

Ergänzende Einordnung der vorliegenden Evidenz zum Endpunkt Gesamtüberleben

Aus den Angaben zum Gesamtüberleben im EPAR zu Odronextamab geht hervor, dass in der Studie ELM-2 von den Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom (N = 128) zum Datenschnitt vom 20.10.2023 nach einer Beobachtungsdauer von 20,1 Monaten (95 %-

Konfidenzintervall [KI]: 17,3; 27,8) noch 71,1 % am Leben waren. Nach 36 Monaten waren es 60,7 % (95 %-KI: 48,7 %; 70,8 %). Die Nachbeobachtungszeit der mit dem zulassungskonformen Dosisregime behandelten Teilpopulation (N = 60) betrug im Median 15,9 Monate (95 %-KI: 14,7 Monate; 17,2 Monate) und der Anteil noch lebender Patientinnen und Patienten lag bei 83,3 %. Zu Monat 24 betrug der Anteil 76,6 % (95 %-KI: 56,9 %; 88,2 %). Zu späteren Zeitpunkten liegen keine Daten vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Populationen nicht erreicht.

Für die Kontrollgruppe liegen Daten für die beiden Optionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel aus den jeweiligen Dossiers zur Nutzenbewertung [7,9] 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 ergeben 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 Dossiers zur Nutzenbewertung [8,10] 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 70 % nach 36 Monaten (basierend auf einem Überlebensanteil von 89 % nach 12 Monaten) und für Axicabtagen ciloleucel 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 Odronextamab müssen bei einer Studienplanung auf Basis der Symptomatik somit auch aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben erhoben werden, um einen Nachteil von Odronextamab 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 Odronextamab 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 Odronextamab 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. Odronextamab (follikuläres Lymphom); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-17.html>].
2. European Medicines Agency. Ordspono; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Ordspono; Summary of product characteristics; Annex I [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_en.pdf.
4. 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.
5. 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.
6. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
7. 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>.
8. 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>.
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. 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 (mehreseitige 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	80	0,32	0,35	0,37
10	80	0,32	0,36	0,38
15	80	0,32	0,36	0,38
20	80	0,33	0,36	0,38
25	80	0,33	0,36	0,38
30	80	0,33	0,37	0,39
35	80	0,34	0,37	0,39
40	80	0,34	0,37	0,39
45	80	0,34	0,37	0,39
50	80	0,34	0,38	0,39
55	80	0,35	0,38	0,4
60	80	0,35	0,38	0,4
65	80	0,35	0,38	0,4
70	80	0,35	0,38	0,4
75	80	0,36	0,39	0,4
5	90	0,32	0,36	0,38
10	90	0,33	0,36	0,38
15	90	0,33	0,36	0,38
20	90	0,33	0,37	0,39
25	90	0,34	0,37	0,39
30	90	0,34	0,37	0,39
35	90	0,34	0,37	0,39
40	90	0,34	0,38	0,39
45	90	0,35	0,38	0,4
50	90	0,35	0,38	0,4
55	90	0,35	0,38	0,4
60	90	0,35	0,38	0,4
65	90	0,36	0,39	0,4
70	90	0,36	0,39	0,4

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
75	90	0,36	0,39	0,4
80	90	0,36	0,39	0,41
85	90	0,36	0,39	0,41
5	99	0,33	0,36	0,38
10	99	0,33	0,37	0,39
15	99	0,34	0,37	0,39
20	99	0,34	0,37	0,39
25	99	0,34	0,37	0,39
30	99	0,34	0,38	0,39
35	99	0,35	0,38	0,4
40	99	0,35	0,38	0,4
45	99	0,35	0,38	0,4
50	99	0,35	0,38	0,4
55	99	0,36	0,39	0,4
60	99	0,36	0,39	0,4
65	99	0,36	0,39	0,4
70	99	0,36	0,39	0,41
75	99	0,36	0,39	0,41
80	99	0,36	0,39	0,41
85	99	0,37	0,39	0,41
90	99	0,37	0,4	0,41
95	99	0,37	0,4	0,41