

Odronextamab (DLBCL)

1. Addendum zum Projekt A24-18 (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 rectangular background that covers the middle portion of this bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-120

Version: 1.0

Stand: 16.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1918

DOI: 10.60584/A24-120

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Odronextamab (DLBCL) – 1. Addendum zum Projekt A24-18 (AbD-Konzept)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.12.2024

Interne Projektnummer

A24-120

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-120>

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 (DLBCL); 1. Addendum zum Projekt A24-18 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-120>.

Schlagwörter

Odronextamab, Lymphom – großzelliges – diffuses – B-Zell-, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Odronextamab, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Registries, Benefit Assessment, Concept

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	2
2.2 Neue Daten im Vergleich zum Konzept A24-18.....	3
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 Vergleichstherapie für einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Fragestellung 2)	3
Tabelle 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen.....	14

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen	7
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
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
Max	Maximum
Min	Minimum
n. b.	nicht berechenbar
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil

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 Datenerhebungen (AbD) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Odronextamab (AbD-Konzept A24-18 vom 03.06.2024 [1]) beauftragt.

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

- Es soll eine neue Berechnung der orientierenden Fallzahlschätzung zur Fragestellung 2 erfolgen, die erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien umfasst, für die eine chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.
- Hierfür sind Daten des am 19.11.2024 veröffentlichten European Public Assessment Report (EPAR) zu Odronextamab [2] einzubeziehen. 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 Therapie nach ärztlicher Maßgabe berechnet werden:
 - Glofitamab
 - Epcoritamab
 - Loncastuximab tesirin

2 Bewertung

Im AbD-Konzept A24-18 wurden, entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, 2 Patientenpopulationen betrachtet:

- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 2)

Da das primäre Therapieziel bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist, war im Rahmen der Konzepterstellung geplant, eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie vorzunehmen. Dadurch, dass zum Zeitpunkt der Konzepterstellung keine Daten zum Gesamtüberleben differenziert für die 2 Fragestellungen vorlagen, wurde auf eine orientierende Fallzahlschätzung verzichtet.

Das vorliegende Addendum ist gemäß Folgeauftrag des G-BA auf Fragestellung 2 beschränkt. Diese ist in Abschnitt 2.1 aufgeführt. In Abschnitt 2.2 ist eine Übersicht zu den neuen Daten im Vergleich zum Konzept A24-18 einsehbar und in Abschnitt 2.3 erfolgt eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien für eine mögliche AbD. Diese ersetzt eine orientierende Fallzahlschätzung.

2.1 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Fragestellung 2 des AbD-Konzepts zu Odronextamab ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Fragestellung 2)

P(opulation)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen ^a
I(ntervention)	Odronextamab
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b unter Berücksichtigung von ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Monotherapie mit Pixantron, ▪ Bestrahlung
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ 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 - Tumorlysesyndrom (TLS) - schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen

a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

b. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.

CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome

Laut Auftrag des G-BA soll ergänzend eine orientierende Fallzahlschätzung unter zusätzlicher Berücksichtigung der Komparatoren Glofitamab, Epcoritamab und Loncastuximab tesirin in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe berechnet werden.

2.2 Neue Daten im Vergleich zum Konzept A24-18

Daten zu Odronextamab

Für die im AbD-Konzept beschriebene laufende Phase-2-Studie ELM-2 (Studie 1625) sind im EPAR für die DLBCL-Kohorte Ergebnisse zum Datenschnitt vom 20.10.2023 berichtet. Zum

Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen ausschließlich Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.01.2023 in Form einer Pressemitteilung vor. Zu Beginn der Studie ELM-2 wurden insgesamt 68 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit einer Dosis von wöchentlich 160 mg oder 320 mg (nach schrittweiser Dosissteigerung) und einer Erhaltungstherapie mit 320 mg nach Ende von Zyklus 4 zugeteilt.

Im Anschluss wurde der Einschluss von Patientinnen und Patienten ausschließlich in Arm 1 (im Folgenden „DLBCL-160 mg-Kohorte“ genannt) der Studie ELM-2 fortgeführt. Da die Gabe von Odronextamab in einer Dosierung von 320 mg vor Ende von Zyklus 4 nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht [3], beziehen sich die im vorliegenden Addendum zur Studie ELM-2 gemachten Angaben ausschließlich auf Patientinnen und Patienten aus Arm 1.

Die Rekrutierung der DLBCL-160 mg-Kohorte (N = 141) ist seit dem 18.05.2022 abgeschlossen. Angaben zu Patientencharakteristika liegen im EPAR für 127 Patientinnen und Patienten der DLBCL-160 mg-Kohorte vor. Diese waren im Median (1. Quartil [Q1]; 3. Quartil [Q3]) 67 Jahre alt [55; 74], 60 % waren männlich und ca. 2 Drittel hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 1. Vorbehandelt war die DLBCL-160 mg-Kohorte im Median (Minimum [Min]; Maximum [Max]) mit 2 Therapielinien [2; 8].

Für die laufende, 1-armige Phase-1-Studie ELM-1 (Studie 1333) wurden im AbD-Konzept keine Ergebnisse berichtet. Die Studie ELM-1 (Beginn der Rekrutierung am 04.02.2015) wurde Ende 2019 um die im Konzept genannte krankheitsspezifische Expansionskohorte erweitert, in die Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie aufgenommen wurden. Für diese Kohorte (N = 60) liegen im EPAR Angaben zum Datenschnitt vom 22.01.2024 vor. Die Rekrutierung war zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren im Median [Q1; Q3] 63 Jahre alt [55; 70], überwiegend männlich (65 %) und mit einem ECOG-PS von 1 (77 %). Vorbehandelt waren die Patientinnen und Patienten im Median mit 3 Therapielinien.

In den Studien ELM-1 und ELM-2 wurde Odronextamab in Zyklus 1 jeweils in 2 verschiedenen Dosisregimen (mit schrittweiser Dosissteigerung) 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 160 mg 1-mal wöchentlich ab Tag 15, Zyklus 1 (nach Zyklus 4 Erhaltungsphase alle 2 Wochen [alle 4 Wochen bei komplettem Ansprechen für 9 Monate] mit 320 mg)
- **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 160 mg 1-mal wöchentlich ab Tag 1, Zyklus 2 (nach Zyklus 4 Erhaltungsphase alle 2 Wochen [alle 4 Wochen bei komplettem Ansprechen für 9 Monate] mit 320 mg)

Im EPAR werden die Ergebnisse der beiden Studien ELM-1 (DLBCL-160 mg-Kohorte) und ELM-2 getrennt für die 2 Dosisregime 1/20 mg und 0,7/4/20 mg von Odronextamab und gepoolt über die beiden Dosisregime dargestellt. Dabei entspricht das Dosisregime 0,7/4/20 mg dem in der Fachinformation zu Odronextamab empfohlenen Dosisregime [3]. Das Dosisregime 0,7/4/20 mg wurde aufgrund des Auftretens von Zytokinfreisetzungssyndromen von Grad ≥ 3 in den Studien ELM-1 (Protokoll-Amendment 16) und ELM-2 (Protokoll-Amendment 4) im Jahr 2021 eingeführt.

Daten und Analysen zur Vergleichsseite

Neben den Studien ELM-1 und ELM-2 wird im EPAR die Studie ORCHID aufgeführt, die bereits im Stellungnahmeverfahren zum Konzept A24-18 aufgeführt wurde. Sie wurde nicht in der Konzepterstellung für eine AbD zu Odronextamab berücksichtigt. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Daten, die u. a. mithilfe von elektronischen Patientenakten aus 26 onkologischen Zentren in Asien, Europa und Nordamerika erfasst wurden. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, bei denen zwischen dem 01.01.2015 und 30.06.2021 eine Drittlinientherapie oder eine spätere Therapielinie begonnen wurde. Der Vergleich der Ergebnisse der Studie ELM-2 mit Routinedaten der Studie ORCHID erfolgte gemäß eines Abstracts zur Studie ORCHID [4] über Propensity Score mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Analyse. Der primäre Endpunkt der Studie ORCHID ist die objektive Ansprechrate gemäß Lugano-Kriterien.

In diesen indirekten Vergleich gehen Daten von 138 Patientinnen und Patienten aus der Studie ORCHID ein. Die Ergebnisse der IPTW-Analysen werden im EPAR aufgrund bestehender Limitationen (darunter ist eine potenzielle Unvollständigkeit des Datensatzes der retrospektiven Kontrolle [ORCHID] genannt) lediglich deskriptiv dargestellt.

2.3 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien

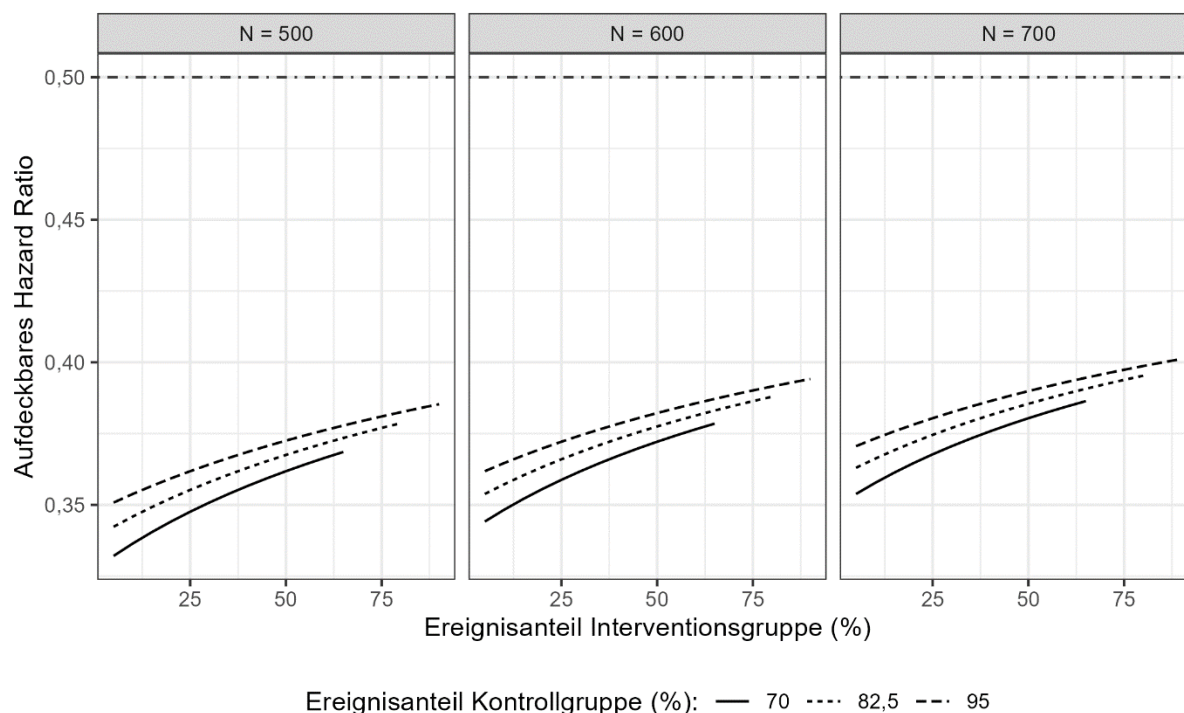
Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist bei Patientinnen und Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens primäres Therapieziel. Die vorhandenen Daten zu Odronextamab und den Vergleichstherapien liefern jedoch keine hinreichenden Informationen (siehe unten) für eine orientierende Fallzahlschätzung. Im vorliegenden Addendum erfolgt daher eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlszenarien. 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.

Gemäß dem vom G-BA gefassten Beschluss zu Loncastuximab tesirin [5] und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Tisagenlecleucel [6] sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 2).

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: Hazard Ratio [HR]) – im vorliegenden Fall des Gesamtüberlebens – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Hierfür werden die 3 Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 70 %, 82,5 % und 95 % angenommen (siehe „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahl Szenarien“ unten). Für die Interventionsgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 65 %, bis 80 % bzw. bis 90 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden ein Rekrutierungsverhältnis von 1:1 auf die Interventions- und 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 [7] durchgeführt. Dabei beruht die orientierende Fallzahlbetrachtung 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. $HR = 0,35$ bis $HR = 0,40$ (mit einer Power von 80 %) zum Vorteil von Odronextamab gegenüber der Vergleichstherapie unter Verwendung festgelegter Stichprobengrößen und Ereignisanteile in beiden Behandlungsgruppen (siehe auch Anhang A).



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

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen

Aus Abbildung 1 geht z. B. hervor, dass bei einer Stichprobengröße von 600 Patientinnen und Patienten, einem Ereignisanteil von 70 % in der Kontrollgruppe und einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe ein HR von 0,37 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien

Daten zur Vergleichstherapie

Zu den für die Konzepterstellung übermittelten Vergleichstherapien von Fragestellung 2 liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet unter anderem publizierte Ergebnisse zu Tafasitamab + Lenalidomid [8] und das Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin [9] vor. Für Tafasitamab + Lenalidomid zeigt sich in der 1-armigen Studie L-MIND (N = 40) unter einem Follow-up von im Median 65,6 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [57,9 Monate; 70,3 Monate]) ein medianes Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten von 15,5 Monaten (95 %-KI: [8,6 Monate; 45,5 Monate]). Für Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (N = 48) beträgt der Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten in einer gepoolten Auswertung der 2 Studien GO29365 und YO41543 bei einer Nachbeobachtungsdauer von bis

zu 64 Monaten 70,8 % und die mediane Überlebenszeit 11,2 Monate (95 %-KI: [7,7 Monate; 13,9 Monate]).

Für die 3 Komparatoren Glofitamab, Epcoritamab und Loncastuximab tesirin, die laut Auftrag des G-BA ergänzend in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe berücksichtigt werden sollen, liegen jeweils Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben im Dossier zur Nutzenbewertung vor (Glofitamab [10], Epcoritamab [11] und Loncastuximab tesirin [12]). Für Glofitamab zeigt sich auf Basis der gepoolten Kohorten D2 [Sub.2] und D3 der 1-armigen Studie NP30179 (N = 115) unter einer Beobachtungsdauer von im Median 8,0 Monaten (Min; Max [0,1 Monate; 29,2 Monate]) ein Anteil verstorbener Patientinnen und Patienten von 56,5 % und ein medianes Gesamtüberleben von 10,2 Monaten (95 %-KI: [7,5 Monate; 15,7 Monate]). Der Anteil noch lebender Patientinnen und Patienten beträgt zu Monat 24 37,8 % (95 %-KI: [28,3 %; 47,3 %]).

Für Epcoritamab liegen im Dossier Ergebnisse für die 1-armigen Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 vor. In der Studie GCT3013-01 (N = 139) zeigt sich bei einer Beobachtungsdauer von im Median 25,5 Monaten (95 %-KI: [24,4 Monate; 26,1 Monate]) ein Anteil verstorbener Patientinnen und Patienten von 55,4 % und eine mediane Überlebenszeit von 19,4 Monaten (95 %-KI: [11,7 Monate; 27,7 Monate]). Dabei liegt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 24 bei 45,0 % (95 %-KI: [36,3 %; 53,3 %]). In der Studie GCT3013-04 (N = 36) zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 22,1 Monaten (95 %-KI: [21,2; 24,6 Monate]) ein Anteil verstorbener Patientinnen und Patienten von 61,1 % und eine mediane Überlebenszeit von 14,9 Monaten (95 %-KI: [8,4 Monate; n. b.]). Zu Monat 24 beträgt der Anteil der lebenden Patientinnen und Patienten 41,0 % (95 %-KI: [24,9 %; 56,5 %]).

Für Loncastuximab tesirin liegen Ergebnisse der 1-armigen Studie LOTIS-2 (N = 145) sowohl im Dossier als auch in einem Journalartikel aus 2024 [13] zum Datenschnitt vom 15.09.2022 vor. Es zeigt sich bei einem Follow-up von im Median 7,8 Monaten (Min; Max [0,3 Monate; 42,6 Monate]) ein Anteil verstorbener Patientinnen und Patienten von 66,9 % und eine mediane Überlebenszeit von 9,5 Monaten (95 %-KI: [6,7 Monate; 11,5 Monate]). Dabei liegt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten zu Monat 24 bei 29,5 % (95 %-KI: [22,0 %; 37,4 %]).

Nach Extrapolation der Angaben auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 36 Monaten [7] ergeben sich Ereignisanteile von 72 % bis 91 %.

Daten zu Odronextamab

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen im EPAR für die beiden Studien ELM-2 und ELM-1 sowohl getrennt für die 2 Dosisregime 1/20 mg und 0,7/4/20 mg als auch gepoolt vor. Die gepoolte Patientenpopulation entspricht der DLBCL-160 mg-Kohorte (Studie ELM-2) bzw. der Expansionskohorte (Studie ELM-1) (siehe Abschnitt 2.2).

In der Studie ELM-2 wurden Patientinnen und Patienten der DLBCL-160 mg-Kohorte (N = 127) zum Datenschnitt vom 20.10.2023 im Median 32,5 Monate (95 %-KI: [17,4 Monate; 36,3 Monate]) nachbeobachtet. Dabei liegt der Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Odronextamab bei 63,0 % und es zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 9,2 Monaten (95 %-KI: [6,5 Monate; 12,7 Monate]). Zu Monat 24 beträgt der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten 30,7 % (95 %-KI: [21,9 %; 39,8 %]). Jene Teilpopulation der DLBCL-160 mg-Kohorte, die mit dem zulassungskonformen Dosisregime von Odronextamab (0,7/4/20 mg) behandelt wurde (N = 60), wurde zum Datenschnitt vom 20.10.2023 im Median 17,3 Monate (95 %-KI: [12,4 Monate; 23,0 Monate]) nachbeobachtet. Zu diesem Datenschnitt liegt der Anteil bereits verstorbener Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation bei 65,0 % und das mediane Gesamtüberleben bei 7,9 Monaten (95 %-KI: [4,4 Monate; 15,3 Monate]). Der Anteil der noch lebenden Patientinnen und Patienten beträgt zu Monat 24 26,0 % (95 %-KI: [13,3 %; 40,6 %]).

In der Expansionskohorte der Studie ELM-1 (nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie) wurden die Patientinnen und Patienten (N = 60) zum Datenschnitt vom 22.01.2024 im Median 16,2 Monate (95 %-KI: [8,0 Monate; 17,6 Monate]) nachbeobachtet. Der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Odronextamab liegt bei 56,7 % und es zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 10,2 Monaten (95 %-KI: [4,6 Monate; 15,8 Monate]). Die Teilpopulation der Expansionskohorte, die mit der zulassungskonformen Dosierung von Odronextamab (0,7/4/20 mg) behandelt wurde (N = 40), wurde zum Datenschnitt vom 22.01.2024 im Median 16,2 Monate (95 %-KI: [8,0 Monate; n. b.]) nachbeobachtet. Zu diesem Datenschnitt beträgt der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten 60,0 % und die mediane Überlebenszeit 10,5 Monate (95 %-KI: [5,4 Monate; 15,8 Monate]).

Nach Extrapolation der Angaben auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 36 Monaten [7] ergeben sich Ereignisanteile von 83 % bis 96 % unter Odronextamab. Diese Spanne entspricht zum Teil den oberen Ereignisanteilen, die für die orientierende Betrachtung möglicher Fallzahlsszenarien (siehe Abbildung 1) als Ereignisanteile in der Interventionsgruppe herangezogen wurden.

Unsicherheiten in der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse

Es liegen Unsicherheiten vor, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben deutlich einschränken. Bei den dargestellten Ergebnissen ist, wie bereits bei der Konzepterstellung unklar, wie hoch der Anteil jener Patientinnen und Patienten ist, die in die Fragestellung 2 fallen, und ob die jeweiligen Anteile unter Odronextamab und den Vergleichstherapien vergleichbar sind. Vor diesem Hintergrund kann entsprechend auch nicht abgeschätzt werden, ob in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die potenziell von Fragestellung 2 umfasst ist, Unterschiede zwischen den Studien in der Anzahl vorangegangener Therapielinien und somit der Schwere und dem Fortschreiten der

Erkrankung bestehen. Darüber hinaus wurde in den Studien auf Interventionsseite (ELM-1 und ELM-2) im Studienverlauf das Dosisregime 1/20 mg durch das zulassungskonforme Dosisregime 0,7/4/20 mg abgelöst. In der Studie ELM-2 führt dies dazu, dass die Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit dem Dosisregime 0,7/4/20 mg deutlich kürzer ausfällt als von Patientinnen und Patienten, die mit der Dosierung 1/20 mg behandelt wurden (17,3 Monate vs. 36,3 Monate). Abschließend sind die durch Extrapolation ermittelten Ereignisanteile zu Monat 36 aufgrund der getroffenen Annahmen [7] mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau lassen die aufgeführten Studienergebnisse demnach lediglich eine grobe Einschätzung der Effekte zu, die unter der Behandlung mit Odronextamab im Vergleich mit der Vergleichstherapie aufdeckbar sein 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 DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 2) auf, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Odronextamab gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung von vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD durchzuführen.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (rezidiertes oder refraktäres DLBCL); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-18.html>].
2. European Medicines Agency. Ordspono; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 27.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Ordspono 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) [online]. 2024 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf.
4. Damaj GL, Hampp C, Bachy E et al. Outcomes in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) treated with systemic therapy from real world experience (ORCHID) study. J Clin Oncol 2024; 42(16 Suppl): e19067. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e1906.
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); Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 07.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf.
7. Chow SC, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research. Boca Raton: Taylor & Francis; 2003.
8. Duell J, Abrisqueta P, Andre M et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. Haematologica 2024; 109(2): 553-566. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283480>.

9. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 27.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/#dossier>.
10. Roche Pharma. Glofitamab (Columvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#dossier>.
11. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1004/#dossier>.
12. Swedish Orphan Biovitrum. Loncastuximab tesirin (Zynlonta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/#dossier>.
13. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica* 2024; 109(4): 1184-1193. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283459>.

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

Tabelle 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
5	70	0,33	0,34	0,35
10	70	0,34	0,35	0,36
15	70	0,34	0,35	0,36
20	70	0,34	0,36	0,36
25	70	0,35	0,36	0,37
30	70	0,35	0,36	0,37
35	70	0,35	0,36	0,37
40	70	0,36	0,37	0,38
45	70	0,36	0,37	0,38
50	70	0,36	0,37	0,38
55	70	0,36	0,37	0,38
60	70	0,37	0,38	0,38
65	70	0,37	0,38	0,39
5	82,5	0,34	0,35	0,36
10	82,5	0,35	0,36	0,37
15	82,5	0,35	0,36	0,37
20	82,5	0,35	0,36	0,37
25	82,5	0,36	0,37	0,37
30	82,5	0,36	0,37	0,38
35	82,5	0,36	0,37	0,38
40	82,5	0,36	0,37	0,38
45	82,5	0,37	0,38	0,38
50	82,5	0,37	0,38	0,39
55	82,5	0,37	0,38	0,39
60	82,5	0,37	0,38	0,39
65	82,5	0,37	0,38	0,39
70	82,5	0,38	0,38	0,39
75	82,5	0,38	0,39	0,39
80	82,5	0,38	0,39	0,40

Tabelle 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: HR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; 36-monatige Beobachtungsdauer; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5\%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) (mehrseitige Tabelle)

Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Interventionsgruppe	Geschätzter Ereignisanteil (%) in der Kontrollgruppe	Aufdeckbares Hazard Ratio unter:		
		Stichprobenumfang N = 500	Stichprobenumfang N = 600	Stichprobenumfang N = 700
5	95	0,35	0,36	0,37
10	95	0,35	0,36	0,37
15	95	0,36	0,37	0,38
20	95	0,36	0,37	0,38
25	95	0,36	0,37	0,38
30	95	0,36	0,37	0,38
35	95	0,37	0,38	0,38
40	95	0,37	0,38	0,39
45	95	0,37	0,38	0,39
50	95	0,37	0,38	0,39
55	95	0,37	0,38	0,39
60	95	0,38	0,39	0,39
65	95	0,38	0,39	0,39
70	95	0,38	0,39	0,40
75	95	0,38	0,39	0,40
80	95	0,38	0,39	0,40
85	95	0,38	0,39	0,40
90	95	0,39	0,39	0,40
HR: Hazard Ratio				