

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) bei Erwachsenen nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel^d ▪ Axicabtagen-Ciloleucel^d ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab^d ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^d ▪ Monotherapie Pixantron ▪ Bestrahlung ▪ Best-Supportive-Care

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBL nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 6; BSG: Bundessozialgericht; CAR-T-Zellen: chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des

Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend Tabelle 2 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation, das heißt ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen(CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Ergebnisse

Es wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU hat gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls keine RCT identifiziert. Unter den weiteren Untersuchungen identifiziert der pU für Loncastuximab tesirin die 1-armige Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201) und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Studie LOTIS-2 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Darüber hinaus führt der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin.

Tabelle 3: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel^d ▪ Axicabtagen-Ciloleucel^d ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab^d ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^d ▪ Monotherapie Pixantron ▪ Bestrahlung ▪ Best-Supportive-Care 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p>			

Tabelle 3: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBL nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 6; BSG: Bundessozialgericht; CAR-T-Zellen: chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.