

Odronextamab (follikuläres Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background that spans the width of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-101

Version: 1.0

Stand: 28.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2121

DOI: 10.60584/A25-101

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Odronextamab (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2025

Interne Projektnummer

A25-101

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-101>

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); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-101>.

Schlagwörter

Odronextamab, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords

Odronextamab, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Kirsten Janke
- Claudia Kapp
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Felix Schwarz
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Odronextamab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Odronextamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Odronextamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Odronextamab	I.6
Tabelle 3: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Odronextamab	I.9
Tabelle 5: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Odronextamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Odronextamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^b nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^c	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; HTA: Health Technology Assessment; WHO: World Health Organization	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 12.08.2025, nach der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einem Beratungsgespräch vom 10.04.2024. Der pU weicht sowohl von der im Rahmen dieses Beratungsgesprächs benannten als auch von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA ab. Die Abweichung betrifft die Therapieoptionen, die im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands

infrage kommen. So benennt der pU übereinstimmend mit der Festlegung des G-BA Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib + Obinutuzumab als Therapieoptionen, führt aber zusätzlich Axicabtagen-Ciloleucel (für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab als weitere Therapieoptionen auf. Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab sowie Rituximab als Monotherapie benennt der pU dagegen abweichend von der Festlegung des G-BA nicht als mögliche Therapieoptionen. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU weder geeignete Daten zum Vergleich von Odronextamab gegenüber den vom G-BA genannten Therapieoptionen noch gegenüber den von ihm zusätzlich genannten Optionen vorlegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 12.08.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine Studie identifiziert, die einen direkten Vergleich von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU ebenfalls keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Odronextamab durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie ELM-2 zur Behandlung mit Odronextamab und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. In Modul 4 B des Dossiers gibt der pU an, auf die Durchführung indirekter Vergleiche des Behandlungsarms aus der Studie ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu verzichten. Entsprechend führt der pU keine Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch und zieht für seine Bewertung ausschließlich Daten aus der Studie ELM-2 zur Behandlung mit Odronextamab heran.

Die Betrachtung von Daten aus der 1-armigen Studie ELM-2 zur Behandlung mit Odronextamab ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Odronextamab 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 Odronextamab.

Tabelle 3: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^b nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^c	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; HTA: Health Technology Assessment; WHO: World Health Organization		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Odronextamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^b nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^c	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patienten-individuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; HTA: Health Technology Assessment; WHO: World Health Organization	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 12.08.2025, nach der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einem Beratungsgespräch vom 10.04.2024. Der pU weicht sowohl von der im Rahmen dieses Beratungsgesprächs benannten als auch von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA ab. Die Abweichung betrifft die Therapieoptionen, die im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands infrage kommen. So benennt der pU übereinstimmend mit der Festlegung des G-BA Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib + Obinutuzumab als Therapieoptionen, führt aber zusätzlich Axicabtagen-Ciloleucel (für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab als weitere Therapieoptionen auf. Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab sowie Rituximab als Monotherapie benennt der pU dagegen abweichend von der Festlegung des G-BA nicht als mögliche Therapieoptionen. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU weder geeignete Daten zum Vergleich von Odronextamab gegenüber den vom G-BA genannten Therapieoptionen noch gegenüber den von ihm zusätzlich genannten Optionen vorlegt (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 12.08.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Odronextamab (Stand zum 10.06.2025)
- bibliografische Recherche zu Odronextamab (letzte Suche am 10.06.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Odronextamab (letzte Suche am 11.06.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Odronextamab (letzte Suche am 12.06.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Odronextamab (letzte Suche am 12.08.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie identifiziert, die einen direkten Vergleich von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Odronextamab durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie und ELM-2 [3] zur Behandlung mit Odronextamab und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. In Modul 4 B des Dossiers gibt der pU an, auf die Durchführung indirekter Vergleiche des Behandlungsarms aus der Studie ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu verzichten. Dies begründet er u. a. mit den Herausforderungen einer vollumfänglichen Confounder-Adjustierung sowie der hohen Heterogenität stark vorbehandelter Studienpopulationen. Entsprechend führt der pU keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die Studie ELM-2 beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie ELM-2

Bei der Studie ELM-2 handelt es sich um eine noch laufende, 1-armige Studie zur Behandlung mit Odronextamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder

refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die für die Zulassung von Odronextamab maßgeblich war.

Je nach Tumorentität und verabreichtem Dosierungsschema wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie in verschiedenen Kohorten behandelt, darunter auch eine Kohorte zu Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3a nach mindestens 2 Linien einer vorherigen systemischen Therapie. Die Dosierung von Odronextamab wurde schrittweise gesteigert, wobei das Eskalationsschema während der laufenden Studie angepasst wurde, sodass dieses nur bei einem Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten den Vorgaben gemäß Fachinformation [4] entspricht. Unabhängig vom Eskalationsschema erhielten alle Patientinnen und Patienten in der Kohorte zum follikulären Lymphom die zulassungskonforme Zieldosierung von Odronextamab.

Primärer Endpunkt der Studie ELM-2 ist das Tumoransprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für maligne Lymphome nach Einschätzung eines unabhängigen Bewertungsgremiums.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

In Modul 4 B des Dossiers zieht der pU für die Studie ELM-2 die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten aus der Kohorte für das follikuläre Lymphom heran. Dabei berücksichtigt der pU alle Patientinnen und Patienten aus dieser Kohorte unabhängig davon, ob das Eskalationsschema den Vorgaben der Fachinformation entsprach. Der pU berücksichtigt für seine Ableitung je nach Endpunkt zudem 2 unterschiedliche Datenschnitte für die Studie ELM-2 (Datenschnitt vom 31.01.2023 bzw. 20.10.2023), von denen letzterer nach Angabe des pU von der europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert wurde.

Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die Betrachtung von Daten aus der 1-armigen Studie ELM-2 zur Behandlung mit Odronextamab ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^b nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^c	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab nicht angezeigt ist. d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patienten-individuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; HTA: Health Technology Assessment; WHO: World Health Organization		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Kim TM, Taszner M, Novelli S et al. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2024; 35(11): 1039-1047. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2239>.
4. Regeneron. Ordspono 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 11.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Odronextamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
odronextamab OR REGN-1979

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
odronextamab* OR REGN1979 OR REGN-1979 OR "REGN 1979"

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
odronextamab, REGN1979, REGN-1979

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Odronextamab (Ordspono®) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt.

Anwendungsgebiete

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) und rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Dosierung und Art der Anwendung

Ordspono darf nur unter Überwachung von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [FI]). In Zyklus 1 sollte vor der Verabreichung von Ordspono mindestens 1 Dosis Tocilizumab für den Fall eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer zusätzlichen Tocilizumab-Dosis innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung der vorherigen Tocilizumab-Dosis sollte möglich sein.

Dosierung

Prophylaxe, Prämedikationen und Postmedikationen zur Behandlung von Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Ordspono sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden.

Prämedikationen müssen wie in Tabelle 1 der FI beschrieben für jede Dosis in Zyklus 1 sowie an Tag 1 und 8 von Zyklus 2 und Postmedikationen an Tag 3, 10 und 17 von Zyklus 1 und Tag 2 von Zyklus 2 verabreicht werden, um das Risiko eines CRS oder von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusion related reactions, IRR) zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Prämedikationen können über Tag 8 von Zyklus 2 hinaus fortgesetzt werden, bis die Dosis vertragen wird, ohne dass es zu einem CRS oder einer IRR kommt. Darüber hinaus wird eine Prophylaxe empfohlen, um das Infektionsrisiko (siehe Abschnitt 4.4 der FI) das Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) sowie für kortikosteroidinduzierte gastro-intestinale (GI) Nebenwirkungen zu reduzieren.

Tabelle 1: Prämedikationen und Postmedikationen für Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Behandlungszyklus und -tag	Medikation	Dosis	Verabreichung im Verhältnis zur Infusion von Ordspono
Zyklus 1: Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent An den Tagen 2, 9 und 16 auslassen, wenn die Infusionen an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.	12 bis 24 Stunden vor der Infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zyklus 1: Tag 3, 10 und 17	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	24 Stunden nach der Infusion
Zyklus 2: Tag 1	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	12 bis 24 Stunden vor der Infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen oder intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zyklus 2: Tag 2	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	24 Stunden nach der Infusion
Zyklus 2: Tag 8	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg* intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen oder intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
*Wenn es unter der Dosis an Tag 1 von Zyklus 2 zu einem CRS oder einer IRR kommt, für die nächste Dosis 20 mg Dexamethason intravenös geben, bis die Dosis vertragen wird, ohne dass es zu einem CRS oder einer IRR kommt.			

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis für Ordspono ist in Tabelle 2 der FI dargestellt. In den Zyklen 1 bis 4 dauert ein Behandlungszyklus 21 Tage. Eine Dosis sollte jeweils nur verabreicht werden, wenn die vorherige Dosis vertragen wurde. Informationen zu Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 der FI zu entnehmen.

Ordspono sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosis

		r/r FL	r/r DLBCL	
Behandlungstag		Ordspono-Dosis		Infusionsdauer
Zyklus 1 ^a (Schrittweise Dosissteigerung)	Tag 1	0,2 mg		Ordspono als 4-stündige Infusion verabreichen.
	Tag 2	0,5 mg		
	Tag 8	2 mg		
	Tag 9	2 mg		
	Tag 15	10 mg		
	Tag 16	10 mg		
Zyklen 2 bis 4 ^a	Tag 1	80 mg	160 mg	Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 als 4-stündige Infusion verabreichen. Bei Verträglichkeit kann für alle nachfolgenden Dosen ab Tag 8 von Zyklus 2 die Infusionsdauer auf 1 Stunde reduziert werden.
	Tag 8	80 mg	160 mg	
	Tag 15	80 mg	160 mg	
		r/r FL	r/r DLBCL	
Erhaltungstherapie (Alle 2 Wochen)	Beginn 1 Woche nach Ende von Zyklus 4	160 mg	320 mg	Ordspono bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität alle zwei Wochen als 1-stündige Infusion verabreichen.
Erhaltungstherapie (Alle 4 Wochen)	Wenn ein Patient 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen (CR) zeigt, die Ordspono- Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreichen.	160 mg	320 mg	Ordspono bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität alle vier Wochen als 1-stündige Infusion verabreichen.
r/r FL = rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom; r/r DLBCL = rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom				
^a In den Zyklen 1 bis 4 dauert ein Behandlungszyklus 21 Tage.				

Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit Ordspono nach einer Dosisverzögerung bei Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Tabelle 3 der FI enthält Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie nach einer Dosis-verzögerung. Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie nach Dosisverzögerungen aufgrund von CRS siehe Tabelle 4 der FI oder aufgrund von IRR oder TLS siehe Tabelle 6 der FI.

Umgang mit Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das CRS sollte anhand des klinischen Erscheinungsbilds festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sollten untersucht und behandelt werden. Bei Verdacht auf das CRS Ordspono aussetzen, bis das CRS abklingt. Das CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 der FI behandelt werden. Eine unterstützende Therapie für CRS sollte verabreicht werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS eine Intensivbehandlung beinhalten kann.

Wenn CRS von Grad 1, 2 oder 3 auftritt, sollten Prämedikationen vor der nächsten Dosis von Ordspono verabreicht und Patienten häufiger überwacht werden. Weitere Informationen zu den Prämedikationen sind Tabelle 1 der FI zu entnehmen.

Neurologische Toxizität

Beim ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS (Immuneffektor-zellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), eine neurologische Beurteilung erwägen und andere Ursachen für neurologische Symptome ausschließen. Eine unterstützende Therapie einsetzen, die auch Intensivmedizin umfassen kann.

Tabelle 5 der FI enthält Empfehlungen zum Umgang mit ICANS. Tabelle 6 der FI enthält Empfehlungen zum Umgang mit neurologischer Toxizität, außer ICANS, zusätzlich zu weiteren Nebenwirkungen.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ordspono wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 bis $10 \times$ ONG [obere Normgrenze] und

jeglicher AST[Aspartat-Amino-transferase]-Wert) nicht untersucht. Für Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung können keine Dosisempfehlungen ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ordspono bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ordspono ist nur zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung bestimmt.

- Der erste Zyklus von Ordspono wird als 4-stündige Infusion verabreicht. Wenn Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 vertragen wird, kann die Infusionsdauer bei allen nachfolgenden Dosen auf 1 Stunde reduziert werden. Siehe Tabelle 2 der FI.*
- Ordspono sollte als intravenöse Infusion über eine speziell dafür vorgesehene Infusionsleitung verabreicht werden.*
- Ordspono darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion verabreicht werden.*
- Informationen zu den Prämedikationen und Postmedikationen sind Tabelle 1 der FI zu entnehmen.*
- Die Behandlungsleitlinien bei Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 der FI zu entnehmen.*

Ordspono muss unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung von Ordspono vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6 der FI. Kompatible Materialien für Schläuche sind ebenfalls in Abschnitt 6.6 der FI zu finden. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm-oder 5-µm-Polyethersulfon (PES)-Filter zu verwenden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten

Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Wenn in den unter Abschnitt 6.6 der FI vorgeschlagen Fällen eine (Human-) Albumin-Lösung verwendet wird, sollten Name und Chargenbezeichnung eindeutig dokumentiert werden, um eine vollständige Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR)

Ordspono kann ein CRS verursachen, das schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen des CRS gehörten unter anderem Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Tachykardie, Schüttelfrost, Dyspnoe und Kopfschmerzen. CRS-Ereignisse traten vorwiegend in Zyklus 1 auf. Bei Patienten mit CRS wurde ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme beobachtet. Leitlinien zur CRS-Überwachung und -Behandlung sind in den Abschnitten 4.2 und 4.8 der FI zu finden.

Es sollte eine Therapie gemäß dem Schema zur schrittweisen Dosissteigerung eingeleitet werden, Prämedikationen sollten zur Reduzierung des CRS-Risikos verabreicht werden und die Patienten sollten nach der Ordspono-Gabe entsprechend auf ein potenzielles CRS überwacht werden. Das Schema zur schrittweisen Dosissteigerung und die Prämedikationen wurden festgelegt, um das CRS-Risiko zu mindern, und sie sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Überwachung und Behandlung von CRS

Die Patienten sollten während und nach der Verabreichung von Ordspono auf Anzeichen und Symptome eines CRS zur sofortigen Intervention überwacht werden und sollten für mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung jeder Dosis im Rahmen der schrittweisen Steigerung der Ordspono-Dosis und nach der ersten vollen Dosis in der Nähe einer qualifizierten Gesundheitseinrichtung bleiben. Bei den ersten Anzeichen eines CRS sind die Patienten unverzüglich hinsichtlich einer Hospitalisierung zu beurteilen, gemäß den in Tabelle 4 der FI aufgeführten Leitlinien zu behandeln und unterstützende Therapiemaßnahmen sind vorzunehmen; Ordspono ist abhängig vom Schweregrad des CRS auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich sofort in medizinische Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten.

Patienten, bei denen es zu einem CRS (oder zu anderen Nebenwirkungen, die das Bewusstsein beeinträchtigen) kommt, müssen untersucht und angewiesen werden, bis zum Abklingen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7 der FI).

Einige Manifestationen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) lassen sich klinisch nicht von Manifestationen des CRS unterscheiden. Bei einer IRR ist, abhängig vom Schweregrad der Reaktion, die Dosis auszusetzen, die Infusionsgeschwindigkeit herabzusetzen oder Ordspono dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Schwerwiegende Infektionen

Ordspono kann schwere oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Überwachung und Behandlung von schweren Infektionen

Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit Ordspono auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Ordspono soll bei Vorliegen einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Ordspono bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese in Betracht gezogen wird. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe sind nach Bedarf zu verabreichen.

Eine prophylaktische Behandlung für Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP) wird für alle Patienten empfohlen. Eine prophylaktische Behandlung wird für Patienten mit anamnestisch bekannten Herpesvirus-Infektionen und Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen empfohlen. Eine antivirale Behandlung wird für Patienten mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-B-Core-Antikörper und/oder messbarer Viruslast empfohlen. Die Gabe von intra-venösem Immunglobulin (IVIg) sollte gemäß den Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung mit Ordspono wurde über febrile Neutropenie berichtet. Im Falle einer febrilen Neutropenie sollten Patienten auf Infektionen beurteilt und mit Antibiotika, Flüssigkeiten und anderen unterstützenden Therapiemaßnahmen gemäß den lokalen Leitlinien behandelt werden. Abhängig vom Schweregrad ist Ordspono auszusetzen oder ein dauerhaftes Absetzen von Ordspono in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Neurologische Toxizität

Nach der Behandlung mit Ordspono sind neurologische Toxizitäten wie das Immuneffektor-zellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Aphasie und Enzephalopathie, die schwerwiegend sein können, aufgetreten.

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität überwacht und beurteilt werden und unterstützende Therapiemaßnahmen erhalten; Ordspono ist abhängig vom Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Bei Patienten, die Odronextamab erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Patienten mit hoher Tumorlast, schnell proliferierenden Tumoren oder Nierenfunktionsstörungen haben ein größeres Risiko für das TLS. Patienten mit einem erhöhten TLS-Risiko sollten vor der Verabreichung von Odronextamab ausreichend hydriert sein and pro-phylaktische Urikostatika/Urikolytika (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) erhalten.

Überwachung und Behandlung von TLS

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich Blutchemie, überwacht und jegliche Auffälligkeiten unverzüglich behandelt werden.

Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Pneumonitis/ILD, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen kann, wurde bei Patienten, die Odronextamab erhielten, berichtet und sollte bei respiratorischen Symptomen ohne ursächlichen Erreger in Betracht gezogen werden.

Patientenkarte

Die Patientenkarte beschreibt die häufigsten Anzeichen und Symptome des CRS und neurologischer Toxizität, einschließlich ICANS, und gibt Anweisungen, wann sich ein Patient unverzüglich in medizinische Behandlung begeben muss. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Ordspono-Therapie mit dem Patienten besprechen. Den Patienten wird eine Patientenkarte ausgehändigt und sie werden angewiesen, sie jederzeit bei sich zu tragen und sie ihrem medizinischen Fachpersonal vorzulegen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Ordspono verabreicht werden. Es wurden keine Studien mit Patienten durchgeführt, die kürzlich Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Einleitung der Behandlung mit Ordspono führt zu einem vorübergehenden Anstieg der Zytokine, was die enzymatische Aktivität der CYP450 unterdrücken kann. Das höchste Risiko besteht in Zyklus 1 bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, insbesondere bei Substraten mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Warfarin, Ciclosporin oder Theophyllin). Bei Einleitung einer Therapie mit Ordspono bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit einem engen therapeutischen Index behandelt werden, sollte eine Therapieüberwachung in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ordspono und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ordspono bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Odronextamab durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes Immunoglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Odronextamab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus überzugehen. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Odronextamab bei Verabreichung an eine Schwangere fötale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell-Lymphozytopenie (siehe Abschnitt 5.1 der FI). Die Anwendung von Ordspono während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Odronextamab in der Muttermilch, die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in die Muttermilch übergehen kann. Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Ordspono und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen, da beim gestillten Kind das potenzielle Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Odronextamab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf

gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ordspono hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen es zu einem CRS (oder zu anderen Nebenwirkungen, die das Bewusstsein beeinträchtigen) kommt, müssen untersucht und angewiesen werden, bis zum Abklingen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren CRS (54 %), Neutropenie (41 %), Fieber (39 %), Anämie (38 %), Thrombozytopenie (27 %), Diarrhö (24 %) und COVID-19 (22 %).

Die häufigsten schweren (NCI CTCAE Grad ≥ 3) Nebenwirkungen waren Neutropenie (34 %), Anämie (19 %), Thrombozytopenie (13 %), Lymphopenie (12 %), Pneumonie (10 %), Leukopenie (9 %), COVID-19 (8 %), Hypokaliämie (6 %) und Hyperglykämie (5 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (14 %), Pneumonie (9 %), COVID-19 (9 %) und Fieber (6 %).

Die Häufigkeit eines Abbruchs der Ordspono-Infusion aufgrund einer Nebenwirkung betrug 16 %. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen betrug 14 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren COVID-19 (2,4 %), Pneumonie (1,3 %) und Enzephalopathie (0,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in einer gepoolten Sicherheitspopulation identifiziert wurden – einer Population von 372 Patienten, die Odronextamab als Monotherapie in zwei offenen, multizentrischen Studien erhielten (Studie 1333 und Studie 1625), darunter 153 Patienten mit r/r FL und 219 Patienten mit r/r DLBCL. Die mediane Exposition gegenüber Odronextamab betrug 20,4 Wochen (Bereich: 0,4 bis 195,7 Wochen) (siehe Abschnitt 5.1 der FI).

Während der Entwicklung kamen zwei verschiedene Schemata zur schrittweisen Dosissteigerung zum Einsatz. Das Schema zur schrittweisen Dosissteigerung wurde modifiziert, um das CRS-Risiko zu mindern, nachdem 175 Patienten (74 mit r/r FL und 101 mit r/r

DLBCL) in die Studie aufgenommen worden waren. Daten zu CRS und IRR werden für 197 Patienten (79 mit r/r FL und 118 mit r/r DLBCL) berichtet, die das empfohlene Schema zur schrittweisen Dosissteigerung erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in Tabelle 7 der FI nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit nach SOC und bevorzugter Bezeichnung dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten mit r/r FL, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug die CRS-Rate 58 %, darunter CRS Grad 1 (47 %), CRS Grad 2 (10 %) und CRS Grad 3 (1,3 %). Bei 32 % der Patienten mit r/r FL kam es zu einem Wiederauftreten des CRS. Bei Patienten mit r/r DLBCL, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug die CRS-Rate 52 %, darunter CRS Grad 1 (35 %), CRS Grad 2 (16 %) und CRS Grad 3 (0,8 %). Bei 20 % der Patienten mit r/r DLBCL kam es zu einem Wiederauftreten des CRS.

Bei Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL (kombiniert), die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, kam es bei 24 % nach Tag 1 oder 2 von Zyklus 1, bei 29 % nach Tag 8 oder 9 von Zyklus 1 und bei 26 % nach Tag 15 oder 16 von Zyklus 1 zu einem CRS. Ab Zyklus 2 trat bei 22 % der Patienten ein CRS auf. Ab Zyklus 3 trat bei 4,6 % der Patienten ein CRS auf. Unter fortgesetzter Ordspono-Verabreichung nahmen Inzidenz und Schweregrad des CRS ab.

Von den Patienten, bei denen ein CRS auftrat, erlebten 96 % ein anfängliches CRS-Ereignis während der schrittweisen Dosissteigerung oder unter der ersten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL; 3,7 % erlebten ihr erstes CRS-Ereignis nach ihrer zweiten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS ab dem Ende der Infusion über alle Dosen in der kombinierten Patientengruppe hinweg, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug 19,8 Stunden (Bereich: -3,4 Stunden bis 9 Tage). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des CRS vom Ende der Infusion an Tag 1 oder Tag 2 von Zyklus 1 betrug 6 Stunden (Bereich: -2,4 Stunden bis 4 Tage), an Tag 8 oder Tag 9 von Zyklus 1 22 Stunden (Bereich: 3,7 Stunden bis 5 Tage) sowie an Tag 15

oder Tag 16 von Zyklus 1 22 Stunden (Bereich: -3,4 Stunden bis 9 Tage). Bei 6,5 % der Patienten mit CRS kam es gleichzeitig mit dem CRS zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzymwerte (ALT oder AST > 3× ONG). Ein Patient (0,5 %) brach die Behandlung aufgrund von CRS dauerhaft ab. 99 % der CRS-Ereignisse klangen ab, und die mediane Dauer des CRS betrug 2 Tage (Bereich: 1 bis 10 Tage).

Vierundzwanzig (24) % der Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, erhielten zur Behandlung des CRS Tocilizumab; 26 % wurden Kortikosteroide verabreicht und 13 % erhielten sowohl Tocilizumab als auch Kortiko-steroid. 14 % der Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, wurden wegen eines CRS ins Krankenhaus eingewiesen; die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 2,0 Tage (Bereich 1,0 bis 9,0 Tage).

Schwerwiegende Infektionen

Von den 153 Patienten mit r/r FL, die Ordspono erhielten, traten bei 44 % schwere Infektionen auf, davon Infektionen Grad 3 bei 27 % und Infektionen Grad 4 bei 2,6 % der Patienten. Infektionen, die innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen, traten bei 8 % (13/153) der Patienten auf; von diesen Infektionen waren 62 % (8/13) auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen Grad 3 oder höher waren COVID-19 (9 %), Pneumonie (8 %), COVID-19-Lungenentzündung (7 %), Zytomegalievirus-Infektion (3,3 %), Harnwegsinfektion (2,6 %), Sepsis (2,6 %) und die Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion (2,0 %).

Von den 219 Patienten mit r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, traten bei 33 % schwere Infektionen auf, davon Infektionen Grad 3 bei 20 % und Infektionen Grad 4 bei 0,9 % der Patienten. Infektionen, die innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen, traten bei 9 % (19/219) der Patienten auf; von diesen Infektionen waren 42 % (8/19) auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie (10 %), COVID-19 (6 %), Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (3,7 %), Sepsis (3,2 %) und COVID-19-Lungenentzündung (2,7 %).

Neurologische Toxizität

Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, waren die häufigsten neurologischen Toxizitäten jeglichen Grads Kopfschmerzen (13 %), Schwindelgefühl (8 %), Angst (4,3 %) und Verwirrheitszustand (3,5 %) sowie Enzephalopathie (3 %). Neurologische Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 traten bei 7 % der Patienten auf. Bei einem Patienten (0,3 %) wurde ein ICANS-Ereignis (Grad 2) berichtet.

Tumorlysesyndrom

Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die Orspono erhielten, wurde TLS bei 0,5 % der Patienten (N = 2) berichtet; beide Ereignisse hatten den Grad 3. Bei diesen Ereignissen war der Beginn des TLS an Tag 2 und Tag 7 und beide klangen innerhalb von 2 Tagen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der FI aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Eine Überdosierung von mehr als dem Doppelten der empfohlenen Dosis wurde bei Patienten berichtet, die Orspono nahmen. Bei einigen dieser Patienten traten Symptome auf, die mit den bekannten Risiken von Orspono übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und eine angemessene symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.19
II 4 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
DLBCL	Diffuse large B-cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Leukocyte Depletion Card (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
T-Zellen	Thymus-Zellen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das follikuläre Lymphom (FL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation [1]. Demnach wird Odronextamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien angewendet.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [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 zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab eine Stammzelltransplantation nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

Unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung in Anlehnung an die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre FL der Grade 1 bis 3a. Das FL vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „FL mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen FL (Grad 1 bis 3a) ab.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz der Verfügbarkeit neuartiger Behandlungsmöglichkeiten ein hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen mit einem gleichzeitig gut handhabbaren Sicherheitsprofil. Dies betreffe insbesondere stark vorbehandelte und therapierefraktäre Patientinnen und Patienten

einschließlich derjenigen, deren Behandlung aufgrund ihres hohen Alters, Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes besonders herausfordernd ist.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf das Dossier zu Zanubrutinib [3] im gleichen Anwendungsgebiet. Darin ist eine Anzahl von 370 bis 844 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 angegeben. Die Herleitung im Dossier zu Zanubrutinib [3] basiert auf einer Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus den Jahren 2014 bis einschließlich 2022. Eine ausführliche Beschreibung der nachfolgend genannten Schritte kann der entsprechenden Dossierbewertung [4] entnommen werden:

- Schritt 1: kontinuierlich Versicherte der Jahre 2014 bis 2021 der InGef-Stichprobe (3 203 636 Personen)
- Schritt 2: Erwachsene mit FL im Jahr 2021 (826 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022 (62 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vorthapien (16 bis 37 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 5: Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2021 (370 bis 844 Patientinnen und Patienten)

Der pU übernimmt die Angaben aus dem Dossier zu Zanubrutinib und gibt somit eine Spanne von 370 bis 844 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

In der Dossierbewertung zu Zanubrutinib [4] wurde das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher bewertet. Wesentliche Gründe hierfür werden im Folgenden zusammengefasst: Möglicherweise wurden Patientinnen und Patienten mit einer Stammzelltransplantation nach mindestens 2 Therapielinien eingeschlossen. Es ist unklar, inwieweit dadurch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die zum Zeitpunkt der (letzten) Therapie eine Stammzelltransplantation angezeigt war und für die davon ausgegangen wird, dass sie nicht Teil der Zielpopulation sind (siehe Abschnitt II 1.1). Zudem ist nicht auszuschließen, dass durch den verwendeten Zeitraum von 8 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit ≥ 2 Vorthapien Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die mindestens

1 Vorthherapie bereits vor diesem Zeitraum erhalten haben. Für eine ausführliche Bewertung siehe auch die Dossierbewertung zum betreffenden Zanubrutinib-Verfahren [4].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2025 [5,6] stellt die letzte Bewertung im gleichen Anwendungsgebiet dar. Im zugehörigen Beschluss wurde eine Spanne von ca. 370 bis 840 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation genannt [7]. Sie basiert auf den Angaben des Dossiers zu Zanubrutinib [3], die der pU im vorliegenden Verfahren übernimmt (siehe Abschnitt II 1.3.1). Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die nächsten Jahre näherungsweise von einer konstanten Inzidenz- und Prävalenzrate des FL aus.

Der pU zieht den jeweiligen Bevölkerungsstand vom Statistischen Bundesamt für Deutschland für die Jahre 2025 bis 2030 heran. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [8]. Für das Jahr 2030 schätzt der pU nur einen geringen Anstieg der Patientenzahlen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Odronextamab	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem FL ^b nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^c	370–844	Die vom pU angegebene Spanne ist mit Unsicherheit verbunden.
a. Angabe des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten FL des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL 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 zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab eine Stammzelltransplantation nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. FL: follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Étude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab benannt:

individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib + Obinutuzumab.

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen.

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie sowie die Optionen Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib + Obinutuzumab der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für die weiteren Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU hingegen keine Angaben.

Darüber hinaus macht der pU Angaben zu den folgenden Therapien: Axicabtagen-Ciloleucel sowie Epcoritamab. Diese zusätzlichen Angaben des pU werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Odronextamab entsprechen der Fachinformation [1].

Für Odronextamab ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Sie endet laut Fachinformation mit dem Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität [1]. Daher wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Dabei stellt er die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar.

Gemäß Fachinformation [1] erfolgt die Behandlung mit Odronextamab in den Zyklen 1 bis 4 in 21-Tage-Zyklen an – über diese Zyklen summiert – 15 Behandlungstagen. Nach 1 behandlungsfreien Woche beginnt die Erhaltungstherapie mit 1 Gabe alle 2 Wochen (entspricht wie vom pU korrekt angegeben 19,6 Behandlungstagen in der Erhaltungstherapie im 1. Jahr; Obergrenze).

Wenn ein Patient bzw. eine Patientin 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen (CR) zeigt, so wird die Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreicht [1]. Für die Untergrenze nimmt der pU an, dass ein CR mit Abschluss von Zyklus 2 erreicht wird und rechnet für die 9 Monate mit CR pro Monat jeweils mit 28 Tagen. Dies ergibt, wie vom pU angegeben, für die Untergrenze (Erhaltungstherapie mit 2-wöchiger Gabe und nach CR von 9 Monaten mit anschließender 4-wöchiger Gabe) eine Anzahl von 17,3 Behandlungstagen in der Erhaltungstherapie im 1. Jahr. Sofern die Therapie mit Odronextamab fortgeführt wird, ergibt sich je Folgejahr für die Unter- und Obergrenze eine geringere Anzahl an Behandlungstagen ($n = 13,0$ bis $26,1$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [9-12]. Hierbei ist allerdings Folgendes zu beachten:

Für Zanubrutinib ist der Fachinformation [11] keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Behandlungsdauer von Obinutuzumab (als Kombinationspartner von Zanubrutinib) in der Induktionstherapie entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von Zanubrutinib [11]. Gemäß der Fachformation von Zanubrutinib kann im Anschluss eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie verschrieben werden [11]. Die Erhaltungstherapie erfolgt alle 2 Monate (pU rechnet pro Monat mit 28 Tagen) über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression, je nachdem was zuerst eintritt. Der pU betrachtet für diese Therapie das 1. Jahr und setzt hierfür 3 bis 4 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie an. Die untere Grenze (3 Behandlungstage im 1. Jahr) entspricht der Fachinformation von Zanubrutinib [11] bei einem Beginn der Erhaltungstherapie 2 Monate nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie. Die obere Grenze (4 Behandlungstage im 1. Jahr) ergibt sich, wenn die Erhaltungstherapie bereits 28 Tage nach der Gabe aus dem letzten Zyklus der Induktionstherapie begonnen wird.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,9-12].

Für Odronextamab ergeben sich je Folgejahr abweichende Kosten aufgrund der geringeren Anzahl an Behandlungen (siehe Abschnitt II 2.1) sowie einer höheren mittleren Dosis je Behandlung.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Odronextamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025 wieder. Für Tisagenlecleucel veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit der Lauer-Taxe keine Mehrwertsteuer.

Der Wirkstoff Tisagenlecleucel unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V an. Dies entspricht den Angaben des pU.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [13] hat die Leistung „Gabe von Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-Thymus(T)-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den Neue-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2025 krankenhausindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er den Fachinformationen [1,9-12] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Zu bewertende Therapie

Für Odronextamab berücksichtigt der pU die gemäß Fachinformation [1] erforderliche Prämedikation mit Kortikosteroiden (Dexamethason, intravenös), einem Antihistaminikum (Diphenhydraminhydrochlorid, oral) und einem Antipyretikum (Paracetamol, oral) sowie für die Postmedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason, oral). Bei der Kostenberechnung ist jedoch insbesondere Folgendes zu beachten:

- Für Diphenhydraminhydrochlorid setzt der pU ein Präparat an, das ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen ist [14]. Stattdessen könnte Dimetinden als Antihistaminikum veranschlagt werden.
- Für Dexamethason (intravenös) ist ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar, das jedoch zu Verwurf führt.

Es können weitere Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden [1]. Insgesamt können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [15].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Prämedikation von Mosunetuzumab setzt der pU eine Behandlungsdauer von 4 Gaben an. Dies ist nachvollziehbar. Der pU macht Angaben zu den Kosten der Wirkstoffe Dexamethason (intravenös), Paracetamol und Diphenhydraminhydrochlorid (intravenös). Für Dexamethason steht eine wirtschaftlichere Packungsgröße (30 Durchstechflaschen à 4 mg) zur Verfügung, die jedoch mit Verwurf einhergeht. In diesem Zusammenhang ist zudem darauf hinzuweisen, dass der pU für Diphenhydraminhydrochlorid ein weiteres Präparat als Antihistaminikum ansetzt, das ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen ist [16]. Stattdessen könnte Dimetinden als Antihistaminikum veranschlagt werden. Insgesamt liegen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen höher als vom pU angegeben.

Für Tisagenlecleucel macht der pU Angaben zu der gemäß Fachinformation [10] zu verabreichenden intravenösen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Der Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientin bzw. des Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² zugrunde. Diese ermittelt er mit der DuBois-Formel auf Basis der Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17]. Bei Cyclophosphamid liegen die Kosten aufgrund einer Variante mit geringerem Verwurf (1 Durchstechflasche à 500 mg pro Packung) für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC niedriger als vom pU angesetzt. Ferner weist der pU Kosten für ein Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und Humanem-Immunodefizienz-Virus gemäß EBM aus. Dafür berücksichtigt der pU die Gebührenordnungspositionen (GOP) 32614, 32618 und 32575. Entgegen dem Vorgehen bei Obinutuzumab setzt der pU nicht die GOP 32781 für Tests auf HBV an (siehe unten).

Im Rahmen einer stationären Gabe von Tisagenlecleucel fallen Kosten an, die im Rahmen einer diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3)

krankenhausindividuelle Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2025-220 [18]), vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Für Zanubrutinib + Obinutuzumab setzt der pU Kosten für Tests auf HBV (GOP 32614 und 32781) an. Dies ist gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab [12] nachvollziehbar. Ferner veranschlagt der pU Kosten für die Prämedikation mit Antihistaminika (Diphenhydraminhydrochlorid) und Analgetika / Antipyretika (Paracetamol). Die vom pU angesetzte Prämedikation mit Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit FL wird gemäß Fachinformation nur empfohlen und ist nicht obligatorisch.

Es können für sämtliche Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, beispielsweise für die Verabreichung von Infusionen oder die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [9-12] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die zugehörigen Angaben des pU sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [15]. Im Rahmen einer ambulanten LDC (bei Tisagenlecleucel) fallen zudem Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen (betrifft Fludarabin und Cyclophosphamid) an, die der pU nicht berücksichtigt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen bei allen Therapien aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie – mit Ausnahme von Tisagenlecleucel – aus Kosten gemäß Hilfstaxe.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Odronextamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 169 986,27 € bis 187 644,75 €, die sich auf das 1. Behandlungsjahr beziehen. Hierfür sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe in der Untergrenze unter der Annahme, dass ein CR mit Abschluss von Zyklus 2 erreicht wird (siehe Abschnitt II 2.1), und in der Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Je Folgejahr ergeben sich abweichende Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Mosunetuzumab beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr. Hierfür sind die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen höher als vom pU angegeben (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Je Folgejahr entstehen keine Kosten für Mosunetuzumab.

Für Tisagenlecleucel beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr. Hierfür sind die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Im Rahmen der ambulant durchgeführten LDC fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel und ggf. LDC fallen Kosten an, die in Form einer DRG, eines krankenhausindividuellen NUB-Entgeltes als Arzneimittelkosten sowie eines Zusatzentgeltes abgerechnet werden können. Je Folgejahr entstehen keine Kosten für Tisagenlecleucel und damit verbundene weitere Leistungen.

Für Zanubrutinib + Obinutuzumab sind die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten und Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei Berücksichtigung der Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt II 2.1) für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe je Folgejahr liegen niedriger und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Odronextamab	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	166 675,54–184 104,02	80,73	3230,00–3460,00	169 986,27–187 644,75	Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Hierfür sind die Arzneimittelkosten in der Untergrenze unter der Annahme, dass ein CR mit Abschluss von Zyklus 2 erreicht wird, und in der Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Je Folgejahr ergeben sich abweichende Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie^b unter Auswahl von						
Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	keine Angaben				–
Lenalidomid + Rituximab		keine Angaben				–
Rituximab Monotherapie		keine Angaben				–

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Mosunetuzumab	siehe oben	73 882,75– 139 676,71	34,45– 34,46	1000,00– 1900,00	74 917,20– 141 611,17	Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Hierfür sind die Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen höher als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Je Folgejahr entstehen keine Kosten für Mosunetuzumab.
Tisagenlecleucel		239 000,00	418,18	0	239 418,18	Die Angaben beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Hierfür sind die Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Es fallen im Rahmen der ambulant durchgeführten LDC Kosten gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt. Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel und ggf. LDC fallen Kosten an, die in Form einer DRG, eines krankenhausindividuellen NUB-Entgeltes als Arzneimittelkosten sowie eines Zusatzentgeltes abgerechnet werden können. Je Folgejahr entstehen keine Kosten für Tisagenlecleucel und damit verbundene weitere Leistungen.
Zanubrutinib + Obinutuzumab		94 803,94– 97 303,41	18,40	1100,00– 1200,00	95 922,34– 98 521,81	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe je Folgejahr liegen niedriger.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. CR: vollständiges Ansprechen; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der Versorgungsanteil von Odronextamab zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden kann. Er erwähnt Kontraindikationen für die Behandlung mit Odronextamab in Form von Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff und sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels sowie Therapieabbrüche in der Zulassungsstudie aufgrund unerwünschter Ereignisse. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Odronextamab überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU ermittelt über die Studien R1979-HM-1333 (ELM-1) und R1979-ONC-1625 (ELM-2) 2 verschiedene Anteilswerte für Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V. Hiervon bezieht sich ein Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit B-Zell-NHL (5,57 %), der andere Anteilswert bezieht sich auf einen Teil dieser Studienpopulation – Patientinnen und Patienten mit FL oder DLBCL (6,68 %).

Es ist jedoch Folgendes zu beachten: Für die ELM-1-Studie sind die Angaben zur B-Zell-NHL-Kohorte heranzuziehen, da für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels Daten dieser Kohorte – statt ausschließlich der FL- bzw. DLBCL-Kohorte – vorgelegt wurden und die Rekrutierung für die B-Zell-NHL-Kohorte abgeschlossen ist. Für die ELM-2-Studie ist gemäß pU die Rekrutierung der B-Zell-NHL-Kohorte noch nicht abgeschlossen, sodass stattdessen die FL- bzw. DLBCL-Kohorte heranzuziehen ist, für die die Rekrutierung gemäß Common Technical Document abgeschlossen ist. Unter Berücksichtigung dieser Kohorte sowie der B-Zell-NHL-Kohorte der Studie ELM-1 liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Regeneron. Ordspono 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 11.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. BeiGene Germany. Zanubrutinib (Brukinsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-130>.
5. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 17.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1200/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/a25-47>.
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); Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7459/2025-10-02_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021); verwendete Variante: BEV-VARIANTE-02 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [online]. 2025 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/6de58694>.
9. Roche Registration. Lunsumio. 09.2024.
10. Novartis Europharm. Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. 03.2025.

11. BeiGene. BRUKINSA 80 mg Hartkapseln. 05.2025.
12. Roche Registration. Gazyvaro. 09.2024.
13. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2025: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2025 [Zugriff: 05.09.2025]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20 Information NUB DRG 2025 aktualisiert 250217.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%20aktualisiert%20250217.pdf).
14. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik. Vivinox Sleep Schlafdragees [online]. 03.2021 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004429>.
15. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).
16. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Halbmond-Tabletten 50 mg [online]. 07.2017 [Zugriff: 12.09.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Ergebnisse des Mikrozensus (Unterstichprobe MZ-LFS) - Bevölkerung nach Hauptwohnsitzhaushalten [online]. 2023 [Zugriff: 10.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025 [online]. 2024 [Zugriff: 05.09.2025]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf.