

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odronextamab (Ordspono[®])

Regeneron GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ELM-1 und ELM-2 im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL.....	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ELM-2 im Anwendungsgebiet des r/r FL	22
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	40
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CMV	<i>Zytomegalievirus</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>)
CRR	Rate des vollständigen Ansprechens (<i>complete response rate</i>)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>cytokine release syndrome</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOCR	Dauer des vollständigen Ansprechens (<i>duration of complete response</i>)
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FACT-LymS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale</i>
FI	Fachinformation
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICANS	Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification)</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (<i>independent review committee</i>)
IRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (<i>infusion related reactions</i>)
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least-squares</i>
LymS	<i>Lymphoma Subscale</i>
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	<i>Minimal important difference</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nicht auswertbar (<i>not evaluable</i>)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Noch nicht erreicht (<i>not yet reached</i>)
ONG	Obere Normgrenze
ORR	Gesamtansprechrate (<i>overall response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
PES	Polyethersulfon
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PJP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie
POD24	Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (<i>progress of disease within 24 months</i>)
PRR	Rate des partiellen Ansprechens (<i>partial response rate</i>)
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
r/r	Rezidiert oder refraktär (<i>relapsed or refractory</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlysesyndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Regeneron GmbH
Anschrift:	Pettenkoferstr. 18 80336 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Anschrift:	One Warrington Place Dublin 2 D02 HH27 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Odronextamab
Handelsname:	Ordspono®
ATC-Code:	L01FX34
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49988
Pharmazentralnummer (PZN)	19481841, 19481858, 19481835
ICD-10-GM-Code	C83.3 (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) C82.0; C82.1; C82.3 (follikuläres Lymphom, Grad 1–3a)
Alpha-ID	I114432, I116059 I116042; I116043; I116045

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.	22.08.2024	A
Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.	22.08.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<i>Keine weiteren Anwendungsgebiete</i>	<i>Nicht zutreffend</i>

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	a1) <u>Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen:</u> Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: • Tisagenlecleucel, • Axicabtagen ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel, • einer Induktionstherapie mit ○ R-GDP <i>oder</i> ○ R-DHAP <i>oder</i> ○ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, • einer Induktionstherapie mit ○ R-GDP <i>oder</i> ○ R-DHAP <i>oder</i> ○ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Induktionstherapie. a2) <u>Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen:</u> Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, • Tafasitamab + Lenalidomid, • Monotherapie Pixantron, • Bestrahlung.
B	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab, • Rituximab Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel, unter Berücksichtigung der Vorthherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. DLBCL: diffus großzelliges B Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; r/r: rezidiert/refraktär.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A: r/r DLBCL

Am 10. April 2024 fand unter der Vorgangsnummer 2024-B-017 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie in Tabelle 1-6 aufgeführt benannt.

Prinzipiell folgt Regeneron der zVT-Bestimmung des G-BA für zwei getrennte Teilpopulationen. Jedoch ist vor dem Hintergrund der sich rapide wandelnden Therapielandschaft aus Sicht von Regeneron die Aktualität der zur Bestimmung der zVT herangezogenen Evidenz und Therapieempfehlungen von besonderer Bedeutung und eine Aktualisierung der von der zVT umfassten Therapieoptionen zwingend notwendig, um die patientenindividuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden (vgl. Modul 3 A). Hieraus ergibt sich auch ein Anpassungsbedarf hinsichtlich der Kriterien zur Aufteilung der Patientenpopulation auf die zwei Teilpopulationen.

Daher ist die zVT für Odronextamab gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für Patientenpopulation a1) aus Sicht von Regeneron:

Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Axicabtagen ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- Tisagenlecleucel.

Die zVT für Patientenpopulation a2) ist aus Sicht von Regeneron:

Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie **nicht** infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Epcoritamab,
- Glofitamab,
- Loncastuximab tesirin.

Anwendungsgebiet B: r/r FL

Am 10. April 2024 fand unter der Vorgangsnummer 2024-B-018 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA statt. Dabei wurde eine zVT wie in Tabelle 1-6 aufgeführt benannt.

Grundsätzlich folgt Regeneron der im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA bestimmten patientenindividuellen Therapie als zVT. Jedoch ist vor dem Hintergrund der sich rapide wandelnden Therapielandschaft aus Sicht von Regeneron die Aktualität der zur Bestimmung der zVT herangezogenen Evidenz und Therapieempfehlungen von besonderer Bedeutung und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine Aktualisierung der von der zVT umfassten Therapieoptionen zwingend notwendig, um die patientenindividuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden (vgl. Modul 3 B).

Daher ist die zVT für Odronextamab gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus Sicht von Regeneron:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Axicabtagen ciloleucel (gemäß Zulassung ab der 4. Therapielinie),
- Epcoritamab,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab,

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: r/r DLBCL

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab erfolgt auf Basis der zulassungsbegründenden, unkontrollierten, internationalen, multizentrischen Studien ELM-1 (R1979-HM-1333, Phase I) und ELM-2 (R1979-ONC-1625, Phase II). Zentrales Ziel der Studien ELM-1 und ELM-2 ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Odronextamab als intravenöse Infusion in unabhängigen indikations-spezifischen Kohorten von Patienten mit verschiedenen Entitäten eines r/r B-Zell-NHL, darunter auch für die vorliegende Fragestellung relevante Kohorten von Patienten mit r/r DLBCL. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit für die jeweils relevante Auswertungspopulation von Patienten mit r/r DLBCL (ELM-1: mit vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie; ELM-2: ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie) sind in der folgenden Tabelle 1-7 zusammengefasst. Hierbei wurde für jeden Endpunkt die jeweils neueste verfügbare Auswertung herangezogen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ELM-1 und ELM-2 im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL

Endpunkt	Statistische Kenngrößen	
	ELM-1	ELM-2
<i>Mortalität</i>		
Gesamtüberleben (OS)	Datenschnitt: 22.01.2024 N = 60	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 127
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	34 (56,7 %)	80 (63,0 %)
Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI] ¹	10,2 [4,6; 15,8]	9,2 [6,5; 12,7]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten, % [95%-KI] ¹	45,5 [31,7; 58,3]	42,9 [33,7; 51,8]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Statistische Kenngrößen	
	ELM-1	ELM-2
<i>Morbidität</i>		
Tumoransprechen²	Datenschnitt: 22.01.2024 N = 60	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 127
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI] ³	29 (48,3 %) [35,2 %; 61,6 %]	66 (52,0 %) [42,9 %; 60,9 %]
Rate des vollständigen Ansprechens (CRR), n (%) [95%-KI] ³	19 (31,7 %) [20,3 %; 45,0 %]	40 (31,5 %) [23,5 %; 40,3 %]
Rate des partiellen Ansprechens (PRR), n (%) [95%-KI] ³	10 (16,7 %) [8,3 %; 28,5 %]	26 (20,5 %) [13,8 %; 28,5 %]
Dauer des Ansprechens (DOR; Monate), Median [95%-KI] ¹	14,8 [2,8; NE]	10,5 [5,0; 24,8]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR; Monate), Median [95%-KI] ¹	NR [3,3; NE]	17,9 [10,2; NE]
Progressionsfreies Überleben (PFS)²	Datenschnitt: 22.01.2024 N = 60	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 127
Ereignisrate, n (%)	40 (66,7 %)	92 (72,4 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95%-KI] ¹	4,8 [2,6; 5,4]	4,4 [3,6; 5,9]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 12 Monaten, % [95%-KI] ¹	26,5 [14,6; 39,9]	30,1 [22,0; 38,7]
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>		
Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS	<i>Nicht erhoben</i>	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 141
Veränderung des LymS-Scores, LS-Mittelwert (SE) [95%-KI] ⁴	–	3,02 (0,63) [1,76; 4,27]
Anteile an Patienten mit verbessertem oder stabilem LymS-Score ⁵ , % (n/N') zu Woche 2 zu Woche 10 zu Woche 42	–	83,7 % (82/98) 81,5 % (53/65) 92,9 % (13/14)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ⁶ , (Monate), Median [95%-KI] ¹ ohne Tod als Ereignis mit Tod als Ereignis	–	NR [NE; NE] 5,82 [3,58; 8,25]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Statistische Kenngrößen	
	ELM-1	ELM-2
<i>Nebenwirkungen/Verträglichkeit</i>		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Anteile an Patienten mit ≥ 1 Ereignis)	Datenschnitt: 20.12.2022 N = 46	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 141
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	46 (100 %)	140 (99,3 %)
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)	26 (56,5 %)	88 (62,4 %)
Schwere UE, n (%)	36 (78,3 %)	117 (83,0 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	6 (13,0 %)	17 (12,1 %)
UE mit Todesfolge, n (%)	1 (2,2 %)	23 (16,3 %)
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. 2) Basierend auf IRC-Beurteilung des Tumoransprechens. 3) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 4) Schätzung mittels MMRM-Modells. 5) Als relevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte gewertet, entsprechend der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten. 6) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>least-squares</i> ; LymS: <i>Lymphoma Subscale</i> ; MMRM: <i>mixed model for repeated measures</i> ; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: objektive Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.		

Mortalität*Gesamtüberleben (OS)*

Für Patienten mit r/r DLBCL zeigte sich sowohl nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie (ELM-1) als auch ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie (ELM-2) eine vergleichbare Wirksamkeit von Odronextamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des OS. Zum jeweils aktuellen Datenschnitt lag die mediane Dauer des OS bei 10,2 Monaten (95-%-KI: [4,6; 15,8]) bzw. 9,2 Monaten [6,5; 12,7], mit geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten zwölf Monate nach Baseline von 45,5 % [31,7 %; 58,3 %] bzw. 42,9 % [33,7 %; 51,8 %].

Die Studienpopulationen bilden ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. In ELM-1 und ELM-2 waren die Patienten im Median mit 3 bzw. 2 systemischen Therapielinien vorbehandelt (Spannen: 3–6 bzw. 2–8) und zu großen Teilen refraktär auf mindestens eine der Vorthapien (93,5 % bzw. 90,8 %). Beim r/r DLBCL nehmen die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens und die Lebenserwartung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zunehmender Zahl an Therapielinien ab, sodass die Prognose für diese Patienten äußerst schlecht ist. Vor diesem Hintergrund stellt die in den Studien beobachtete Dauer des OS für die Patienten eine bedeutende Verlängerung des Überlebens dar.

Morbidität*Tumoransprechen*

Unter der Therapie mit Odronextamab zeigten sich sowohl nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie (ELM-1) als auch ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie (ELM-2) hohe Ansprechraten. Zum jeweils aktuellen Datenschnitt lagen die objektiv erfassten Gesamtansprechraten (ORR) bei 48,3 % (95%-KI: [35,2 %; 61,6 %]) bzw. 52,0 % [42,9 %; 60,9 %]. Die Raten des vollständigen Ansprechens (CRR) beliefen sich auf 31,7 % [20,3 %; 45,0 %] bzw. 31,5 % [23,5 %; 40,3 %].

Die beobachteten Ansprechraten sind vergleichbar mit denen weiterer bispezifischer anti-CD20×anti-CD3-Antikörper (Epcoritamab und Glofitamab), die seit Kurzem im Anwendungsgebiet zugelassen und aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bereits fester Bestandteil des Therapiestandards im deutschen Versorgungskontext sind. Gegenüber dem im deutschen Versorgungsalltag ebenfalls bereits etablierten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin bestehen numerische Vorteile von Odronextamab insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines vollständigen Ansprechens (vgl. auch Modul 3 A).

Das Ansprechen auf Odronextamab war insbesondere bei Patienten mit CR langanhaltend. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug in den Studien ELM-1 und ELM-2 14,8 Monate (95%-KI: [2,8; NE]) bzw. 10,5 Monate [5,0; 24,8]. Die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) war in Studie ELM-1 noch nicht erreicht (95%-KI: [3,3 Monate; NE]); in Studie ELM-2 lag sie bei 17,9 Monaten [10,2; NE].

Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglichen kann.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Auch hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS zeigte sich sowohl nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie (ELM-1) als auch ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie (ELM-2) eine vergleichbare Wirksamkeit von Odronextamab. Zum jeweils aktuellen Datenschnitt lag die mediane Dauer des objektiv erfassten PFS – bezogen auf alle Patienten der Auswertungspopulation, einschließlich Patienten ohne initiales Therapieansprechen – bei 4,8 bzw. 4,4 Monaten (95%-KI: [2,6; 5,4] bzw. [3,6; 5,9]). Zwölf Monate nach Baseline waren gemäß Kaplan-Meier-Schätzung noch 26,5 % [14,6 %; 39,9 %] bzw. 30,1 % [22,0 %; 38,7 %] aller Patienten rezidivfrei und am Leben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS

Die Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität unter der Behandlung mit Odronextamab wurde in Studie ELM-2 von den Patienten selbst anhand der FACT-LymS berichtet. Die Ergebnisse zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass die lymphomspezifische Lebensqualität bei einem Großteil der mit Odronextamab behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil bleibt oder sich tendenziell gar leicht bessert. So ergab eine MMRM-Analyse einen adjustierten Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte (bis Woche 42) hinweg gemittelte Veränderung des mittleren LymS-Scores vom Baselinewert von 3,02 Punkten (LS-Mittelwert; Standardabweichung: 0,63 Punkte, 95-%-KI: [1,76 Punkte; 4,27 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren LymS-Scores, deren Ausmaß zwar die Untergrenze der in der Literatur berichteten Spanne klinischer Relevanzschwellen, jedoch nicht die für ELM-2 prädefinierte MID von 5 Punkten erreichte. In einer Responderanalyse unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten für den LymS-Score war der Anteil an Patienten mit klinisch relevant verbesserter oder stabiler lymphomspezifischer Lebensqualität zu allen Erhebungszeitpunkten höher als der Anteil an Patienten mit einer relevanten Verschlechterung. Zu Woche 2 lag der Anteil bei 83,7 %, zu Woche 10 bei 81,5 % und zu Woche 42 bei 92,9 %. Die Beständigkeit der lymphomspezifischen Lebensqualität wird auch durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median in der Hauptanalyse noch nicht erreicht war. In einer zusätzlichen Analyse, die Todesfälle als Ereignisse der dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einbezog, lag der Median bei 5,82 Monaten (95-%-KI: [3,58; 8,25]).

Patienten mit DLBCL erfahren nicht nur Belastungen durch die Grunderkrankung, sondern auch durch die erforderlichen, oft intensiven Therapien. Dies gilt insbesondere für stark vorthapierte Patienten mit r/r DLBCL, beispielsweise aufgrund kumulativer Toxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen von Vorthapien – mit entsprechender Auswirkung auf die lymphomspezifische Lebensqualität. Daher haben für diese Patienten wirksame neue Therapieoptionen, unter denen die Lebensqualität aufrechterhalten werden kann – wie es für Odronextamab in Studie ELM-2 der Fall war –, einen besonders hohen Mehrwert.

Nebenwirkungen/Verträglichkeit

Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse

Für die untersuchten stark vorbehandelten Patientenkollektive in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r DLBCL zeigte sich sowohl nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie (ELM-1) als auch ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie (ELM-2) ein annehmbares und gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zwar waren Nebenwirkungen, wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r DLBCL, in den Studien ELM-1 und ELM-2 insgesamt häufig – UE traten bei 100 % bzw. 99,3 %, SUE bei 56,5 % bzw. 62,4 % und schwere UE bei 78,3 % bzw. 83,0 % der Patienten auf –, jedoch waren die Nebenwirkungen überwiegend gut handhabbar, sodass die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

meisten Patienten ihre Behandlung mit Odronextamab beibehalten konnten und nur ein moderater Anteil von 13,0 % bzw. 12,1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Insbesondere waren spezifische Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-aktivierenden Wirkstoffs wie Odronextamab, aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, gut beherrschbar. So ließen sich Ereignisse von CRS, IRR, TLS, Infektionen und Neurotoxizität, die als UESI erfasst wurden, u. a. durch die Optimierung des Dosissteigerungsschemas und weiterer prophylaktischer Maßnahmen, in Häufigkeit und Schweregrad minimieren, sodass hohe Behandlungs- und geringe Therapieabbruchraten aufgrund von UE erreicht werden konnten. In ELM-1 traten keine schweren CRS- oder IRR-Ereignisse und kein TLS-Ereignis (jeglichen Schweregrads) auf. In ELM-2 waren 6 Patienten (4,3 %) von einem schweren CRS (alle vom Grad 3) betroffen, davon jedoch nur ein einziger gemäß dem optimierten Dosissteigerungsschema behandelter Patient. Schwere IRR-Ereignisse traten auch in ELM-2 nicht auf; ein TLS wurde für einen Patienten (0,7 %; Schweregrad 3) berichtet. Als Neurotoxizitätsereignisse wurden weit gefasst alle Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ berücksichtigt. Schwere Ereignisse (alle vom Grad 3 oder 4) in diesen SOC traten in ELM-1 bei 8 (17,4 %) bzw. 1 Patienten (2,2 %), in ELM-2 bei 5 (3,5 %) bzw. 2 Patienten (1,4 %) auf. Infektionen wurden erfasst anhand von Ereignissen der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Schwere Infektionen wurden in ELM-1 für 10 Patienten (21,7 %) berichtet, in ELM-2 für 52 Patienten (36,9 %). Die erhöhte Rate schwerer Infektionen in ELM-2 ist hierbei vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie zu betrachten (siehe unten). Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten als schweres Ereignis in ELM-1 nur für einen Patienten auf (2,2 %), in ELM-2 für 19 Patienten (13,5 %).

Nur für einen Patienten (2,2 %) in Studie ELM-1 führte ein UE zum Tode (Herniation des Gehirns). Dieses stand gemäß prüfärztlicher Einschätzung nicht in Zusammenhang mit der Odronextamab-Behandlung. In ELM-2 hatten 23 Patienten (16,3 %) ein UE mit Todesfolge, die sich auf sechs verschiedene SOC verteilen, wobei eine gewisse Häufung für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu erkennen ist. Gemäß prüfärztlicher Einschätzung stand für 9 Patienten (6,4 %) ein UE mit Todesfolge in Verbindung mit der Behandlung mit Odronextamab.

Die beobachtete mögliche Häufung von schweren Infektionsereignissen und Infektionen mit Todesfolge v. a. in Studie ELM-2 ist vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So wurde eine schwere COVID-19-Infektion in ELM-2 für 14 Patienten (9,9 %) berichtet. Das einzige weitere infektionsbezogene PT, das als schweres Ereignis für mehr als 10 Patienten berichtet wurde, war Pneumonie (15 Patienten, 10,6 %). Das am häufigsten mit Todesfolge verbundene PT war COVID-19 (6 Patienten, 4,3 %). Sonstige infektionsbezogene PT, die für mehr als einen Patienten als UE mit Todesfolge berichtet wurden, sind Pneumonie und Sepsis (je 3 Patienten, 2,1 %). Eine im Zulassungsprozess zur Kontextualisierung der Daten durchgeführte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versorgungsdatenanalyse legt nahe, dass die infektionsbedingte Mortalitätsrate für Patienten mit r/r DLBCL unter Odronextamab-Behandlung gegenüber dem Versorgungsalltag nicht erhöht war.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Odronextamab vergleichbar mit dem weiterer bispezifischer anti-CD20×anti-CD3-Antikörper (Epcoritamab und Glofitamab), die seit Kurzem im Anwendungsgebiet zugelassen und bereits fester Bestandteil des Therapiestandards im deutschen Versorgungskontext sind (vgl. auch Modul 3 A). In Bezug auf CRS – als grundsätzlichem Risiko von T-Zell-aktivierenden Therapien – deutet sich ein Vorteil von Odronextamab insbesondere gegenüber CAR-T-Zelltherapien, aber tendenziell auch gegenüber den weiteren zugelassenen bispezifischen Antikörpern an. Unter Odronextamab-Behandlung gemäß dem empfohlenen Dosissteigerungsschema traten studienübergreifend bei 0,8 % der Patienten mit r/r DLBCL CRS-Ereignisse des Grads 3 auf; Ereignisse der Grade 4 und 5 wurden nicht berichtet. Somit lag die Rate schwerer CRS-Ereignisse numerisch niedriger als in den zulassungsbegründenden Studien von Epcoritamab oder Glofitamab. Gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T-Zelltherapien besteht ein deutlicher, auch von der EMA festgestellter Vorteil bezüglich der CRS-Raten.

Anwendungsgebiet B: r/r FL

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Odronextamab erfolgt auf Basis der zulassungsbegründenden, unkontrollierten, internationalen, multizentrischen Studie ELM-2. Zentrales Ziel der Phase-II-Studie ELM-2 ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Odronextamab als intravenöse Infusion in unabhängigen indikationsspezifischen Kohorten von Patienten mit verschiedenen Entitäten eines r/r B-Zell-NHL, darunter eine der vorliegenden Fragestellung entsprechende Kohorte von Patienten mit r/r FL. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit für die relevante Auswertungspopulation von Patienten mit r/r FL sind in der folgenden Tabelle 1-8 zusammengefasst. Hierbei wurde für jeden Endpunkt die jeweils neueste verfügbare Auswertung herangezogen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ELM-2 im Anwendungsgebiet des r/r FL

Endpunkt	Statistische Kenngröße
<i>Mortalität</i>	
Gesamtüberleben (OS)	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Gesamtrate an Todesfällen, n (%)	37 (28,9 %)
Dauer des OS (Monate), Median [95%-KI] ¹	NR [32,4; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten, % [95%-KI] ¹	86,2 [78,7; 91,2]
Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten, % [95%-KI] ¹	70,1 [59,7; 78,3]

Endpunkt	Statistische Kenngröße
<i>Morbidität</i>	
Tumoransprechen²	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95-%-KI] ³	103 (80,5 %) [72,5 %; 86,9 %]
Rate des vollständigen Ansprechens (CRR), n (%) [95-%-KI] ³	94 (73,4 %) [64,9 %; 80,9 %]
Rate des partiellen Ansprechens (PRR), n (%) [95-%-KI] ³	9 (7,0 %) [3,3 %; 12,9 %]
Dauer des Ansprechens (DOR; Monate), Median [95-%-KI] ¹	22,6 [17,7; NE]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR; Monate), Median [95-%-KI] ¹	25,1 [20,5; NE]
Progressionsfreies Überleben (PFS)²	Datenschnitt: 20.10.2023 N = 128
Ereignisrate, n (%)	62 (48,4 %)
Dauer des PFS (Monate), Median [95-%-KI] ¹	20,7 [17,2; 27,5]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 12 Monaten, % [95-%-KI] ¹	66,2 [56,9; 74,0]
Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit nach 24 Monaten, % [95-%-KI] ¹	46,1 [35,1; 56,3]
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	
Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 140
Veränderung des LymS-Scores, LS-Mittelwert (SE) [95-%-KI] ⁴	1,63 (0,55) [0,51; 2,74]
Anteile an Patienten mit verbessertem oder stabilem LymS-Score ⁵ , % (n/N') zu Woche 2 zu Woche 10 zu Woche 50	82,4 % (70/85) 87,7 % (57/65) 66,7 % (10/15)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ⁶ , (Monate), Median [95-%-KI] ¹ ohne Tod als Ereignis mit Tod als Ereignis	NR [15,84; NE] NR [15,84; NE]
<i>Nebenwirkungen/Verträglichkeit</i>	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Anteile an Patienten mit ≥ 1 Ereignis)	Datenschnitt: 31.01.2023 N = 140
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	140 (100 %)
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)	88 (62,9 %)
Schwere UE, n (%)	116 (82,9 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	17 (12,1 %)
UE mit Todesfolge, n (%)	18 (12,9 %)

Endpunkt	Statistische Kenngröße
1) Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode. 2) Basierend auf IRC-Beurteilung des Tumoransprechens. 3) Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. 4) Schätzung mittels MMRM-Modells. 5) Als relevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte gewertet, entsprechend der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten. 6) Als dauerhafte Verschlechterung zu einem Erhebungszeitpunkt wurde eine Änderung des LymS-Scores gegenüber dem Baseline-Wert um mindestens 5 Punkte zu diesem Erhebungszeitraum gewertet, wenn eine solche Verschlechterung auch zu allen folgenden Erhebungszeitpunkten beobachtet wurde oder es sich um die letzte verfügbare Erhebung des Patienten handelte. CRR: Rate des vollständigen Ansprechens; DOCR: Dauer des vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; IRC: unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>least-squares</i> ; LymS: <i>Lymphoma Subscale</i> ; MMRM: <i>mixed model for repeated measures</i> ; NE: nicht auswertbar; NR: noch nicht erreicht; ORR: objektive Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PRR: Rate des partiellen Ansprechens; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für Patienten mit r/r FL zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des OS. Auch zum neuesten verfügbaren Datenschnitt war die mediane Dauer des OS noch nicht erreicht, mit einer unteren Grenze des 95-%-KI von 32,4 Monaten. Die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten zwölf Monate bzw. 24 Monate nach Baseline waren 86,2 % [78,7 %; 91,2 %] bzw. 70,1 % [59,7 %; 78,3 %].

Die Studienpopulation bildet ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ab. Die Patienten waren im Median mit 3 systemischen Therapielinien vorbehandelt (Spanne: 2–13), hatten zur Hälfte (50,0 %) ein Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24) erlitten und waren zu großen Teilen refraktär auf mindestens eine der Vorthérapien (84,3 %). Beim r/r FL nehmen die Wahrscheinlichkeit und Beständigkeit eines Therapieansprechens sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Zahl an Therapielinien ab, sodass die Prognose für diese Patienten äußerst ungünstig ist. Vor diesem Hintergrund stellt die in den Studien beobachtete Dauer des OS für die Patienten eine bedeutende Verlängerung des Überlebens dar.

Morbidität

Tumoransprechen

Unter der Therapie mit Odronextamab zeigten sich sehr hohe Ansprechraten. Zum aktuellen Datenschnitt lag die objektiv erfasste Gesamtansprechrate (ORR) bei 80,5 % (95-%-KI: [72,5 %; 86,9 %]). Dabei zeigte der größte Teil (ca. 91 %) dieser Patienten mit Ansprechen ein vollständiges Ansprechen; die Rate des vollständigen Ansprechens (CRR) betrug 73,4 % [64,9 %; 80,9 %].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die beobachteten Ansprechraten sind vergleichbar mit denen weiterer bispezifischer anti-CD20×anti-CD3 Antikörper (Mosunetuzumab und Epcoritamab) und der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen ciloleucel. Diese teilweise erst seit kurzer Zeit im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe sind aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bereits die Therapieansätze der Wahl im deutschen Versorgungskontext (vgl. auch Modul 3 B). Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, die eine weitere neue, breit einsetzbare Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt (vgl. Modul 3 B), bestehen relevante Vorteile hinsichtlich der Ansprechraten, insbesondere der CRR (73,4 % vs. 39,3 %).

Das Ansprechen auf Odronextamab war insbesondere bei Patienten mit CR langanhaltend. So betrug die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) 22,6 Monate [17,7; NE] und die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) 25,1 Monate [20,5; NE].

Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglichen kann.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Auch hinsichtlich der Verlängerung der Dauer des PFS zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab. Zum neuesten verfügbaren Datenschnitt lag die mediane Dauer des objektiv erfassten PFS – bezogen auf alle Patienten der Auswertungspopulation, einschließlich Patienten ohne initiales Therapieansprechen – bei 20,7 Monaten (95%-KI: [17,2; 27,5]). Zwölf bzw. 24 Monate nach Baseline waren gemäß Kaplan-Meier-Schätzung noch 66,2 % [56,9 %; 74,0 %] bzw. 46,1 % [35,1 %; 56,3 %] aller Patienten rezidivfrei und am Leben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Lymphomspezifische Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS*

Die Veränderung der lymphomspezifischen Lebensqualität unter der Behandlung mit Odronextamab wurde von den Patienten selbst anhand der FACT-LymS berichtet. Die Ergebnisse zeigen über verschiedene Analysen hinweg, dass die lymphomspezifische Lebensqualität bei einem Großteil der mit Odronextamab behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung mindestens stabil bleibt oder sich tendenziell gar leicht bessert. So ergab eine MMRM-Analyse einen adjustierten Gesamtschätzwert für die über alle Erhebungszeitpunkte (bis Woche 50) hinweg gemittelte Veränderung des mittleren LymS-Scores vom Baselinewert von 1,63 Punkten (LS-Mittelwert; Standardabweichung: 0,55 Punkte, 95%-KI: [0,51 Punkte; 2,74 Punkte]). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung des mittleren LymS-Scores, deren Ausmaß jedoch nicht die für ELM-2 prädefinierte klinische Relevanzschwelle von 5 Punkten erreichte. In einer Responderanalyse unter Verwendung der präspezifizierten MID von ± 5 Punkten für den LymS-Score war der Anteil an Patienten mit klinisch relevant verbesserter oder stabiler lymphomspezifischer Lebensqualität zu allen Erhebungszeitpunkten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit verfügbaren Daten für mehr als 10 Patienten höher als der Anteil an Patienten mit einer relevanten Verschlechterung. Zu Woche 2 lag der Anteil bei 82,4 %, zu Woche 10 bei 87,7 % und zu Woche 50 bei 66,7 %. Die Beständigkeit der lymphomspezifischen Lebensqualität wird auch durch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gestützt, deren Median zum Zeitpunkt der Auswertung weder in der Hauptanalyse noch in einer zusätzlichen Analyse, die Todesfälle als Ereignisse der dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einbezog, erreicht war. Die untere Grenze des 95%-KI lag jeweils bei 15,84 Monaten.

Patienten mit FL erfahren nicht nur Belastungen durch die Grunderkrankung, sondern auch durch die erforderlichen, oft intensiven Therapien. Dies gilt insbesondere für stark vorthapierte Patienten mit r/r FL, beispielsweise aufgrund kumulativer Toxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen von Vorthapien – mit entsprechender Auswirkung auf die lymphomspezifische Lebensqualität. Daher haben für diese Patienten wirksame neue Therapieoptionen, unter denen die Lebensqualität aufrechterhalten werden kann – wie es für Odronextamab in Studie ELM-2 der Fall war –, einen besonders hohen Mehrwert.

Nebenwirkungen/Verträglichkeit*Nebenwirkungen/Verträglichkeit erfasst anhand unerwünschter Ereignisse*

Für die untersuchten stark vorbehandelten Patientenkollektive in einem weit fortgeschrittenen Stadium des r/r FL zeigte sich ein annehmbares und gut handhabbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zwar waren Nebenwirkungen, wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r FL, in der Studie ELM-2 insgesamt häufig – UE traten bei 100 %, SUE bei 62,9 % und schwere UE bei 82,9 % der Patienten auf –, jedoch waren die Nebenwirkungen überwiegend gut handhabbar, sodass die meisten Patienten ihre Behandlung mit Odronextamab beibehalten konnten und nur ein moderater Anteil von 12,1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Insbesondere waren spezifische Risiken, die mit dem Wirkmechanismus eines T-Zell-aktivierenden Wirkstoffs wie Odronextamab, aber auch mit anhaltenden, insbesondere immunsuppressiven Wirkungen vorheriger Therapien und mit der Grunderkrankung verbunden sein könnten, gut beherrschbar. So ließen sich Ereignisse von CRS, IRR, TLS, Infektionen und Neurotoxizität, die als UESI erfasst wurden, u. a. durch die Optimierung des Dosissteigerungsschemas und weiterer prophylaktischer Maßnahmen, in Häufigkeit und Schweregrad minimieren, sodass hohe Behandlungs- und geringe Therapieabbruchraten aufgrund von UE erreicht werden konnten. Von einem schweren CRS (alle vom Grad 3) waren 5 Patienten (4,3 %) betroffen, davon jedoch nur ein einziger gemäß dem optimierten Dosissteigerungsschema behandelter Patient. Schwere IRR-Ereignisse (alle vom Grad 3) traten bei 7 Patienten (5,0 %) auf; ein TLS wurde für einen Patienten (0,7 %; Schweregrad 3) berichtet. Als Neurotoxizitätsergebnisse wurden weit gefasst alle Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ berücksichtigt. Schwere Ereignisse (alle vom Grad 3 oder 4) in diesen SOC traten bei 8 Patienten (5,7 %) auf, davon keines in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“. Infektionen wurden erfasst anhand

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Ereignissen der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Schwere Infektionen wurden für 50 Patienten (35,7 %) berichtet. Diese Rate schwerer Infektionen in ELM-2 ist hierbei vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie zu betrachten (siehe unten). Opportunistische Infektionen gemäß einer standardisierten MedDRA-Abfrage traten als schweres Ereignis für 11 Patienten (7,9 %) auf.

In ELM-2 hatten 18 Patienten (12,9 %) ein UE mit Todesfolge, die sich auf vier verschiedene SOC verteilen, wobei eine gewisse Häufung für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu erkennen ist. Gemäß prüfärztlicher Einschätzung stand für 3 Patienten (2,1 %) ein UE mit Todesfolge in Verbindung mit der Behandlung mit Odronextamab.

Die beobachtete mögliche Häufung von schweren Infektionsereignissen und Infektionen mit Todesfolge ist vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktiven COVID-19-Pandemie zu betrachten. So wurde eine schwere COVID-19-Infektion für 10 Patienten (7,1 %) und eine COVID-19-Lungenentzündung für 9 Patienten (6,4 %) berichtet. Das einzige weitere infektionsbezogene PT, das als schweres Ereignis für mindestens 5 Patienten berichtet wurde, war Pneumonie (13 Patienten, 9,3 %). Die am häufigsten mit Todesfolge verbundenen PT waren COVID-19, COVID-19-Lungenentzündung und Pneumonie (je 4 Patienten, 2,9 %). Alle sonstigen PT mit Todesfolge wurden jeweils nur für einen Patienten berichtet. Eine im Zulassungsprozess zur Kontextualisierung der Daten durchgeführte Versorgungsdatenanalyse legt nahe, dass die infektionsbedingte Mortalitätsrate für Patienten mit r/r FL unter Odronextamab-Behandlung gegenüber dem Versorgungsalltag nicht erhöht war.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Odronextamab grundsätzlich vergleichbar mit denen der bispezifischen anti-CD20×anti-CD3-Antikörper Mosunetuzumab und Epcoritamab, die bereits fester Bestandteil des Therapiestandards im deutschen Versorgungskontext sind (vgl. auch Modul 3 B). Insbesondere demonstrierte Odronextamab niedrige Raten eines schweren CRS als grundsätzlichem mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziiertem Risiko. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema trat studienübergreifend ein CRS des Grads 3 bei 1,3 % der Patienten mit r/r FL auf, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Ja
B	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: r/r DLBCL

In der Gesamtschau unterstreichen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien ELM-1 und ELM-2 eindrücklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Odronextamab zeigte in einem heterogenen Kollektiv mehrfach vorbehandelter Patienten konsistent hohe Ansprechraten über diverse Subgruppen hinweg. Dies schließt Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ein, darunter Refraktärität in beliebiger Therapielinie, Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper, doppelte Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper und ein Alkylans, prognostisch ungünstige genetische Anomalien oder Genexpressionsprofile sowie eine ungünstige Prognose gemäß IPI-Score. Insbesondere zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige SZT und auch bei Patienten sowohl mit als auch ohne vorheriges Versagen einer CAR-T-Zelltherapie. Ebenso wurden hohe Ansprechraten unabhängig vom Ausmaß der CD20-Expression beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die in den Studien demonstrierten langen Dauern des Therapieansprechens bietet Odronextamab den Patienten mit weit fortgeschrittenem r/r DLBCL die Möglichkeit einer langfristigen deutlichen Verbesserung oder gar vollständigen Freiheit von Krankheitsanzeichen und den damit einhergehenden körperlichen und psychischen Belastungen.

Hierzu trägt auch bei, dass keine nachteiligen Effekte der Therapie mit Odronextamab auf die lymphomspezifische Lebensqualität beobachtet wurden, sondern die Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten über die Behandlung mit Odronextamab hinweg stabil blieb oder sich tendenziell sogar besserte. Dies ist für stark vorthherapierte Patienten mit r/r DLBCL von besonderer Bedeutung, da diese nicht nur körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung ausgesetzt sind, sondern auch durch die multiplen Linien oft intensiver Therapien, einschließlich teils kumulativer Toxizitäten und langanhaltender Nebenwirkungen.

Vor diesem Hintergrund ist auch das gut handhabbare Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil, das Odronextamab sowohl für Patienten nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie als auch ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie demonstrieren konnte, für die Patienten von entscheidender Bedeutung. Zwar traten Nebenwirkungen – wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r DLBCL – unter Odronextamab insgesamt häufig auf, jedoch waren diese überwiegend gut beherrschbar und reversibel, sodass hohe Behandlungsraten erreicht wurden und nur ein moderater Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Odronextamab sind grundsätzlich vergleichbar mit denen anderer bispezifischer Antikörper und des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Loncastuximab tesirin, die im Anwendungsgebiet seit Kurzem zugelassen sind und bereits essenzieller Bestandteil des Therapiestandards für stark vorthherapierte Patienten sind. Im Vergleich zu Loncastuximab tesirin wurden numerische Wirksamkeitsvorteile insbesondere im Hinblick auf die Rate des vollständigen Ansprechens beobachtet. Hervorzuheben ist hierbei, dass Odronextamab eindrucklich eine breite Wirksamkeit sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige CAR-T-Zelltherapie sowie bei Patienten mit niedriger CD20-Expression demonstrieren konnte. Neben der hohen Wirksamkeit auch bei CAR-T-vorbehandelten Patienten bestehen weitere Vorteile von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien in einem, insbesondere im Hinblick auf das CRS-Risiko, günstigeren Sicherheitsprofil und in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *Off-the-shelf*-Arzneimittel, dessen Einsatz keine langwierige individualisierte Herstellung erfordert und nicht auf spezialisierte Zentren beschränkt ist.

Somit ist Odronextamab eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL, von der auch stark vorthherapierte und therapierefraktäre Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren und äußerst ungünstiger Prognose noch zu großen Teilen und langfristig profitieren können. Aus Sicht von Regeneron sind diese unmittelbar patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Odronextamab auf Basis der im vorliegenden Dossier dargestellten Daten als **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** zu werten.

Anwendungsgebiet B: r/r FL

In der Gesamtschau unterstreichen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 eindrücklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Odronextamab zeigte in einem heterogenen Kollektiv mehrfach vorbehandelter Patienten konsistent hohe Ansprechraten, einschließlich sehr hoher Raten des vollständigen Ansprechens, über diverse Subgruppen hinweg. Dies schließt Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren ein, darunter Refraktärität in beliebiger Therapielinie, Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper, doppelte Refraktärität auf einen anti-CD20-Antikörper und ein Alkylans, eine ungünstige Prognose gemäß FLIPI-Score sowie ein Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24). Darüber hinaus zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Odronextamab sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige SZT und unabhängig vom Ausmaß der CD20-Expression.

Durch die in den Studien demonstrierten langen Dauern des Therapieansprechens bietet Odronextamab den Patienten mit weit fortgeschrittenem r/r FL die Möglichkeit einer langfristigen deutlichen Verbesserung oder gar vollständigen Freiheit von Krankheitsanzeichen und den damit einhergehenden körperlichen und psychischen Belastungen.

Hierzu trägt auch bei, dass keine nachteiligen Effekte der Therapie mit Odronextamab auf die lymphomspezifische Lebensqualität beobachtet wurden, sondern die Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten über die Behandlung mit Odronextamab hinweg stabil blieb oder sich tendenziell sogar besserte. Dies ist für stark vorththerapierte Patienten mit r/r FL von besonderer Bedeutung, da diese nicht nur körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung ausgesetzt sind, sondern auch durch die multiplen Linien oft intensiver Therapien, einschließlich teils kumulativer Toxizitäten und langanhaltender Nebenwirkungen.

Vor diesem Hintergrund ist auch das gut handhabbare Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil, das Odronextamab demonstrieren konnte, für die Patienten von entscheidender Bedeutung. Zwar traten Nebenwirkungen – wie bei anderen hochwirksamen Therapien des weit fortgeschrittenen r/r FL – unter Odronextamab insgesamt häufig auf, jedoch waren diese überwiegend gut beherrschbar und reversibel, sodass hohe Behandlungsraten erreicht wurden und nur ein moderater Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund von UE abbrach.

Die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Odronextamab sind grundsätzlich vergleichbar mit denen der im Anwendungsgebiet des r/r FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und der bispezifischen Antikörper, die derzeit die Therapieansätze der Wahl für mehrfach vorththerapierte Patienten sind. Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab als weiterer neuartiger Therapieoption im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter Wirksamkeitsvorteil von Odronextamab insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines

vollständigen Ansprechens. Hervorzuheben ist hierbei, dass Odronextamab eindrücklich eine breite Wirksamkeit über ein heterogenes, prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv hinweg demonstrieren konnte, einschließlich Patienten mit niedriger CD20-Expression. Ein genereller Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien besteht in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *off-the-shelf*-Arzneimittel, dessen Einsatz keine langwierige individualisierte Herstellung erfordert und nicht auf spezialisierte Zentren beschränkt ist.

Somit ist Odronextamab eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft im Anwendungsgebiet des r/r FL, von der auch stark vortherafierte und therapierefraktäre Patienten mit Vorliegen diverser Hochrisikofaktoren und äußerst ungünstiger Prognose noch zu großen Teilen und langfristig profitieren können. Aus Sicht von Regeneron sind diese unmittelbar patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Odronextamab auf Basis der im vorliegenden Dossier dargestellten Daten als **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** zu werten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: r/r DLBCL

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Odronextamab umfasst erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. Diese Patienten haben aufgrund des fehlenden Ansprechens und/oder des wiederholten Auftretens eines Rezidivs eine äußerst schlechte Prognose mit geringer Lebenserwartung bei gleichzeitig zunehmender Symptomlast und sind tendenziell nach jedem Therapieversagen zunehmend schwieriger zu behandeln.

Anwendungsgebiet B: r/r FL

Die Zielpopulation von Odronextamab umfasst erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. Bei diesem Patientenkollektiv wird die Behandlung aufgrund der bereits genutzten Therapieregime und trotz einiger vorhandener, neuer Therapieoptionen zunehmend schwieriger und Wahrscheinlichkeit und Dauer eines Therapieansprechens nehmen mit der Zahl an Therapielinien ab.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: r/r DLBCL

Im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ist ohne wirksame Behandlung von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung auszugehen und es besteht keine realistische Aussicht auf eine spontane Remission. Patienten mit r/r DLBCL in der dritten oder einer höheren Therapielinie haben eine äußerst schlechte Prognose mit geringer Lebenserwartung, aber auch einer zunehmenden Symptomlast und sind nach jedem Therapieversagen zunehmend schwieriger zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinzu kommt eine hohe Therapielast, mit teils kumulativen Toxizitäten und langanhaltenden Nebenwirkungen von Vortherapien.

Für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven r/r DLBCL ist das Erreichen einer möglichst kompletten Remission maßgeblich – nur so können ein langes Therapieansprechen und lange Remissionszeiten, verbunden mit anhaltender Linderung oder Freiheit von Symptomen und ohne Erfordernis weiterer belastender Folgetherapien – erreicht werden. Dieses Therapieziel ist jedoch für viele stark vorbehandelte Patienten ohne neue, innovative Therapien nicht erreichbar: So ergab die Analyse einer großen retrospektiven Multikohortenstudie aus dem Jahr 2017, dass bei Patienten, deren Erkrankung refraktär auf die Zweitlinien- oder eine spätere Therapie war, die Gesamtansprechrate auf die nächste Therapie bei nur noch 26 % und das mediane Überleben bei 6,3 Monaten lag.

Wie hoch der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet ist, zeigt sich auch daran, dass die erst seit kurzer Zeit verfügbaren CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper bereits zum Therapiestandard beim mehrfach vorbehandelten r/r DLBCL geworden sind. Da auch diese neuen Therapieoptionen aus medizinischen und anderen Gründen (z. B. hinsichtlich der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit des Arzneimittels, insbesondere bei individualisiert hergestellten Therapien) nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommen oder angewendet werden können und es auch unter diesen Therapien zu Refraktärität oder Rezidiven kommt, besteht weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf nach neuen hochwirksamen, gut verträglichen und unmittelbar verfügbaren Wirkstoffen.

In den zulassungsbegründenden, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien ELM-1 und ELM-2 wurde Odronextamab in einer mehrfach – mit und ohne CAR-T-Zelltherapie – vorbehandelten Studienpopulation untersucht, für die zu einem hohen Anteil prognostisch ungünstige Faktoren wie hohes Alter, Komorbiditäten oder zyto-/molekulargenetische Besonderheiten vorlagen. Trotz der ungünstigen Prognose wurden im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes eine hohe objektive Gesamtansprechrate bei Patienten nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie (ELM-1) und bei CAR-T-naiven Patienten (ELM-2) erreicht. Die Dauer des Ansprechens war insbesondere bei Patienten mit vollständigem Ansprechen langanhaltend. Zudem wurde eine Wirksamkeit von Odronextamab auch bei Patienten mit niedriger CD20-Expression beobachtet (vgl. Modul 4 A). Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglicht. Hierfür ist auch das in den Studien demonstrierte gut handhabbare Nebenwirkungsprofil von Odronextamab mit hohen Therapie- und geringen Abbruchraten entscheidend.

Im Vergleich zu den CAR-T-Zelltherapien stellt Odronextamab ein leicht zugängliches *Off-the-shelf*-Fertigarzneimittel dar. Selbst bei CAR-T-fähigen Patienten kann die Behandlung aufgrund einer zu geringen Entnahme von Zellen für die Herstellung, Problemen bei der hochkomplexen Herstellungsweise oder einer Krankheitsprogression während der mehrere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wochen andauernden individuellen Herstellung der CAR-T-Zellen scheitern. Aufgrund der aufwendigeren und zeitintensiven Herstellung im Vergleich zu unmittelbar verfügbaren Therapien, aber auch aufgrund der hohen Ansprüche an Logistik und Versorgungsstrukturen – wie z. B. die auf spezialisierte Zentren beschränkte Verabreichung – steht eine CAR-T-Zelltherapie nicht allen CAR-T-fähigen Patienten mit r/r DLBCL zur Verfügung.

Als weitere mögliche Einschränkung der Eignung von CAR-T-Zelltherapien kommt ein erhöhtes Risiko für T-Zell-assoziierte Zweitmalignome, einschließlich CAR-positiver Malignome hinzu, was eine lebenslange Überwachung erforderlich macht. Berichte aus klinischen Studien und Datenquellen über Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen haben in jüngster Zeit dazu geführt, dass globale Gesundheitsbehörden das Risiko von T-Zell-assoziiierter Malignität mit schwerwiegenden Folgen, einschließlich Krankenhausaufenthalten und Todesfällen, untersucht haben.

Zusammengefasst besteht ein signifikanter medizinischer Nutzen von Odronextamab gegenüber den CAR-T-Zelltherapien insbesondere aufgrund der robusten Wirksamkeit auch bei Patienten mit r/r DLBCL nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie. Bei CAR-T-naiven Patienten kann Odronextamab als Behandlungsoption dienen, wenn eine CAR-T-Zelltherapie aus medizinischen oder anderen Gründen nicht infrage kommt oder nicht durchgeführt werden kann. Auch das gut handhabbare Sicherheitsprofil trägt zu einem Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien bei. Neben dem erhöhten Risiko von Sekundärmalignomen bei CAR-T-Zelltherapien weist Odronextamab im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien ein geringeres Risiko des Auftretens eines CRS auf.

Die Freisetzung von Zytokinen und damit das Risiko des Auftretens eines CRS ist ein grundsätzlich mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziierter Effekt. Auch gegenüber den anderen zugelassenen bispezifischen Antikörpern deutet sich diesbezüglich ein Vorteil von Odronextamab an. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema belief sich die Inzidenz eines CRS des Grads 3 auf 0,8 % der Patienten, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf. Somit lagen die Raten schwerer CRS-Ereignisse numerisch niedriger als in den zulassungsbegründenden Studien von Epcoritamab und Glofitamab. Auch im Hinblick auf weitere potenziell mit dem Wirkmechanismus der T-Zell-Aktivierung und der Grunderkrankung assoziierte Risiken, wie Infektionen oder Neurotoxizität, zeigte sich für Odronextamab ein gut handhabbares Sicherheitsprofil im vorliegenden mehrfach vorbehandelten, u. a. komorbiden Patientenkollektiv (vgl. auch Modul 4 A).

Insgesamt zeigte Odronextamab ein Sicherheitsprofil, das hinsichtlich der Raten schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit denen der anderen zugelassenen bispezifischen Antikörper, aber auch mit dem des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Loncastuximab tesirin (mindestens) vergleichbar ist. Im Vergleich zu letzterem Wirkstoff liegen zudem aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen differente Ausprägungen des Sicherheitsprofils vor, die für die Therapieentscheidung relevant sein können; insbesondere wurden für Loncastuximab tesirin höhere Raten schwerer Neutropenien und schwerer Thrombozytopenien beobachtet. In Bezug auf die Wirksamkeit zeigten die zulassungsbegründenden Studien für Odronextamab mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin vergleichbare Ansprechraten, wobei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber Loncastuximab tesirin numerische Vorteile insbesondere hinsichtlich der Rate des vollständigen Ansprechens beobachtet wurden.

In der Gesamtschau lässt sich schlussfolgern, dass angesichts des beträchtlichen Anteils an Patienten mit Therapieversagen und Rezidiven, – einschließlich Patienten, deren Behandlung aufgrund ihres Alters, Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung darstellt – nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen, chemotherapiefreien, sicheren und leicht zugänglichen Behandlungsoption in der dritten Therapielinie und darüber hinaus besteht.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien ELM-1 und ELM-2 zeigen eindrücklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Insbesondere ist Odronextamab ein unmittelbar verfügbares *Off-the-shelf*-Arzneimittel, weist ein geringes Risiko für ein schweres CRS auf und zeigt eine robuste hohe Wirksamkeit sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorheriger CAR-T-Zelltherapie sowie auch bei Patienten mit niedriger CD20-Expression. Somit adressiert Odronextamab den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf in einer stark vortheraapierten, prognostisch ungünstigen Patientenpopulation.

Anwendungsgebiet B: r/r FL

Bei frühzeitiger Behandlung des FL in den Krankheitsstadien I und II erfolgt die Behandlung mit kurativer Intention. Allerdings bleiben nicht alle Patienten, die frühzeitig behandelt werden, rezidivfrei. Zudem wird aufgrund des indolenten Charakters des FL bei einem großen Teil der Patienten die Erkrankung erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV erkannt und dann nur bei symptom- und tumorbelasteten Patienten medikamentös behandelt. Bei diesen Patienten sind die Chancen auf eine komplette Heilung äußerst gering und die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung sehr hoch. Mit Fortschreiten der Erkrankung und steigender Zahl der Therapielinien steigt zudem das Risiko, dass Patienten nur noch kurzzeitig oder gar nicht mehr auf eine Behandlung ansprechen; somit entsteht ein immer stärkerer Bedarf nach weiteren Behandlungsoptionen, die auch bei stark vorbehandelten Patienten effektiv sind. Gleichzeitig verstärken sich oft die Symptome des FL und der Allgemeinzustand der Patienten verschlechtert sich. Dazu steigt mit jeder neuen Behandlung die Belastung der Patienten durch die (kumulative) Toxizität und teils langanhaltende Nebenwirkungen der angewendeten Therapien. Infolge dieser Entwicklung verstirbt ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem FL an der Erkrankung selbst oder an behandlungsbedingter Toxizität.

Daher besteht für Patienten, die schon mehrere Rezidive erlitten haben und/oder Therapie-refraktaritäten aufweisen, ein hoher Bedarf nach auch in späten Linien wirksamen Therapien. Wie hoch dieser therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet ist, zeigt sich auch daran, dass die erst seit relativ kurzer Zeit verfügbaren CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits zum Therapiestandard beim mehrfach vorbehandelten r/r FL geworden sind. Da jedoch auch diese neuen Therapieoptionen aus medizinischen und anderen Gründen (z. B. hinsichtlich der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit des Arzneimittels, insbesondere bei individualisiert hergestellten Therapien) nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommen oder angewendet werden können und es auch unter diesen Therapien zu Refraktärität oder Rezidiven kommt, werden weitere neue Behandlungsoptionen benötigt, die auch nach mehrfachen Vorthapien wirksam und aufgrund einer guten Verträglichkeit und unmittelbaren Verfügbarkeit breit einsetzbar sind.

Odronextamab demonstriert eine solche hohe Wirksamkeit und ein gut handhabbares Sicherheitsprofil für ein stark vorthapiertes Patientenkollektiv mit r/r FL. In der zulassungsbegründenden, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie ELM-2 wurde Odronextamab in einer mehrfach vorbehandelten Studienpopulation untersucht, bei der ein hoher Anteil diverse prognostisch ungünstige Faktoren aufwies. Trotz der Heterogenität des Patientenkollektivs und der ungünstigen Prognose wurde im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes eine sehr hohe objektive Gesamtansprechrate, einschließlich einer sehr hohen Rate des vollständigen Ansprechens, beobachtet. Die Dauer des Ansprechens war insbesondere bei Patienten mit vollständigem Ansprechen langanhaltend. Zudem wurde eine Wirksamkeit von Odronextamab auch bei Patienten mit niedriger CD20-Expression beobachtet (vgl. auch Modul 4 B). Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglicht. Hierfür ist auch das in den Studien demonstrierte gut handhabbare Nebenwirkungsprofil von Odronextamab mit hohen Therapie- und geringen Abbruchraten entscheidend.

Die hohe Wirksamkeit von Odronextamab ist im Hinblick auf die Ansprechraten vergleichbar mit der Wirksamkeit der im Anwendungsgebiet des r/r FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper, die derzeit die Therapieansätze der Wahl für mehrfach vorthapierte Patienten sind. Hervorzuheben ist hierbei, dass Odronextamab eindrucklich eine breite Wirksamkeit über ein heterogenes, prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv hinweg demonstrieren konnte, einschließlich Patienten mit einem Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (POD24) und Patienten mit niedriger CD20-Expression.

Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab als weiterer neuartiger und etablierter Therapieoption im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter Wirksamkeitsvorteil von Odronextamab insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines vollständigen Ansprechens, mit einer Rate des vollständigen Ansprechens von 73,4 % (95%-KI: [64,9 %; 80,9 %]) gegenüber 39,3 % (95%-KI nicht berichtet) in den jeweiligen zulassungsbegründenden Studien. Das Sicherheitsprofil von Odronextamab ist hinsichtlich der Raten schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit denen der obigen neuartigen Therapieoptionen grundsätzlich vergleichbar. Insbesondere demonstrierte Odronextamab niedrige Raten eines schweren CRS

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als grundsätzlichem mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziiertem Risiko. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema belief sich die Inzidenz eines CRS des Grads 3 auf 1,3 % der Patienten, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf. Auch im Hinblick auf weitere potenziell mit dem Wirkmechanismus der T-Zell-Aktivierung und der Grunderkrankung assoziierte Risiken, wie Infektionen oder Neurotoxizität, zeigte sich für Odronextamab ein gut handhabbares Sicherheitsprofil im vorliegenden mehrfach vorbehandelten, ggf. komorbiden Patientenkollektiv (vgl. Modul 4 B).

Ein genereller Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien besteht in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *off-the-shelf*-Arzneimittel. Selbst bei CAR-T-fähigen Patienten kann die Behandlung aufgrund einer zu geringen Entnahme von Zellen für die Herstellung, Problemen bei der hochkomplexen Herstellungsweise oder einer Krankheitsprogression während der mehrere Wochen andauernden individuellen Herstellung der CAR-T-Zellen scheitern. Aufgrund der aufwendigeren und zeitintensiven Herstellung im Vergleich zu unmittelbar verfügbaren Therapien, aber auch aufgrund der hohen Ansprüche an Logistik und Versorgungsstrukturen – wie z. B. die auf spezialisierte Zentren beschränkte Verabreichung – steht eine CAR-T-Zelltherapie nicht allen CAR-T-fähigen Patienten mit r/r FL zur Verfügung.

Als weitere mögliche Einschränkung der Eignung von CAR-T-Zelltherapien kommt ein erhöhtes Risiko für T-Zell-assoziierte Zweitmalignome, einschließlich CAR-positiver Malignome hinzu, was eine lebenslange Überwachung erforderlich macht. Berichte aus klinischen Studien und Datenquellen über Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen haben in jüngster Zeit dazu geführt, dass globale Gesundheitsbehörden das Risiko von T-Zell-assoziiierter Malignität mit schwerwiegenden Folgen, einschließlich Krankenhausaufenthalten und Todesfällen, untersucht haben.

In der Gesamtschau lässt sich schlussfolgern, dass angesichts des beträchtlichen Anteils an Patienten mit Therapieversagen und Rezidiven – einschließlich Patienten, deren Behandlung aufgrund ihres Alters, Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung darstellt – nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen, chemotherapiefreien, sicheren und leicht zugänglichen Behandlungsoption in der dritten Therapielinie und darüber hinaus besteht.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 zeigen eindrücklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Insbesondere ist Odronextamab ein unmittelbar verfügbares *Off-the-shelf*-Arzneimittel, weist ein geringes Risiko für ein schweres CRS auf und zeigt eine robuste hohe Wirksamkeit über ein heterogenes Patientenkollektiv hinweg, einschließlich Patienten mit niedriger CD20-Expression. Somit adressiert Odronextamab den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf in einer stark vorthapierten, prognostisch ungünstigen Patientengruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	789–1.652
	<u>Teilpopulation a1):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	395–838
	<u>Teilpopulation a2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	395–814
B	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	572 [95-%-KI: 370; 844]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: diffus großzelliges B Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; r/r: rezidiert oder refraktär.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen	789–1.652	
	<u>Teilpopulation a1):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen		395–838	
	<u>Teilpopulation a2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen		395–814	
B	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen	572 [95-%-KI: 370; 844]	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

DLBCL: diffus großzelliges B Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; r/r: rezidiert oder refraktär.KI: Konfidenzintervall; r/r: rezidiert oder refraktär.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	332.277,26 €* – 366.978,58 €
B	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	169.986,27 €* – 187.644,75 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
DLBCL: diffus großzelliges B Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär.
* Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Axicabtagen ciloleucel	<u>Teilpopulation a1):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	231.383,04 €
		Lisocabtagen maraleucel		228.253,22 €
		Tisagenlecleucel		239.418,18 €
		Epcoritamab	<u>Teilpopulation a2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	161.628,13 €
		Glofitamab		156.496,86 €
		Loncastuximab tesirin		142.480,50 €
B	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Axicabtagen ciloleucel (ab der 4. Therapielinie)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	231.383,04 €
		Epcoritamab		156.088,11 €
		Mosunetuzumab		74.917,20 € – 141.611,17 €
		Tisagenlecleucel		239.418,18 €
		Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		95.922,34 € – 98.521,81 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

DLBCL: diffus großzelliges B Zell-Lymphom; FL: follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Orspono
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 Dosisverzögerung. 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 (Immuneffektorzellen-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 × ONG [obere Normgrenze] und jeglicher AST[Aspartat-Aminotransferase]-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 reaktivierter 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 intravenösem 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 Immuneffektorzellen-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 und prophylaktische 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 Immunglobulin 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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Kortikosteroide. 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 Ordspono 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 Ordspono nahmen. Bei einigen dieser Patienten traten Symptome auf, die mit den bekannten Risiken von Ordspono 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.