

Odronextamab (DLBCL)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is divided into 18 segments of varying shades of blue. The first 10 segments are light blue, the next 4 are medium blue, and the last 4 are dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on the first 10 segments.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-100

Version: 1.0

Stand: 28.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2120

DOI: 10.60584/A25-100

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Odronextamab (DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2025

Interne Projektnummer

A25-100

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-100>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (DLBCL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-100>.

Schlagwörter

Odronextamab, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Nutzenbewertung

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Reza Fathollah-Nejad
- Kirsten Janke
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Felix Schwarz
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Odronextamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.19

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Odronextamab	I.5
Tabelle 3: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Odronextamab	I.10
Tabelle 5: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Odronextamab (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^{b, c}	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen ^{g, h}	▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Odronextamab (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war. d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). g. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt. h. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 12.08.2025, nach der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einem Beratungsgespräch vom 10.04.2024. Der pU weicht sowohl von der im Rahmen dieses Beratungsgesprächs benannten als auch von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA ab. Die Abweichungen betreffen insbesondere die Therapieoptionen der autologen und allogenen Stammzelltransplantation, die der pU für Fragestellung 1 nicht berücksichtigt. Auch bei der Einteilung der Patientengruppen für Fragestellungen 1 und 2 sieht der pU die Eignung für eine Stammzelltransplantation nicht als maßgeblich an, sondern ausschließlich die Eignung für eine chimärer-Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapie. Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 benennt der pU abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU weder geeignete Daten zum Vergleich von Odronextamab mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA noch gegenüber der von ihm angepassten Vergleichstherapie vorlegt.

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

Ergebnisse

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^{b, c}	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen ^{g, h}	▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.
c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation getroffen.

Tabelle 3: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). g. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt. h. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Odronextamab (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^{b, c}	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen ^{g, h}	▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war. d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.		

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Odronextamab (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation getroffen.		
f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).		
g. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.		
h. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.		
CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 12.08.2025, nach der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einem Beratungsgespräch vom 10.04.2024. Der pU weicht sowohl von der im Rahmen dieses Beratungsgesprächs benannten als auch von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA ab. Die Abweichungen betreffen insbesondere die Therapieoptionen der autologen und allogenen Stammzelltransplantation, die der pU für Fragestellung 1 nicht berücksichtigt. Auch bei der Einteilung der Patientengruppen für Fragestellungen 1 und 2 sieht der pU die Eignung für eine Stammzelltransplantation nicht als maßgeblich an, sondern ausschließlich die Eignung für eine chimärer-Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapie. Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 benennt der pU abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleiben die beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU weder geeignete Daten zum Vergleich von Odronextamab mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA noch gegenüber der von ihm angepassten Vergleichstherapie vorlegt (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3).

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 12.08.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten. Da für keine der in Tabelle 4 benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Odronextamab (Stand zum 10.06.2025)
- bibliografische Recherche zu Odronextamab (letzte Suche am 10.06.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Odronextamab (letzte Suche am 16.06.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Odronextamab (letzte Suche am 12.06.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

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

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

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Odronextamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden werden die Studien ELM-1 und ELM-2 beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studien ELM-1 und ELM-2

Bei den Studien ELM-1 und ELM-2 handelt es sich um noch laufende, 1-armige Studien zur Behandlung mit Odronextamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die für die Zulassung von Odronextamab maßgeblich waren.

Je nach Tumorentität und verabreichtem Dosierungsschema wurden die Patientinnen und Patienten in den Studien jeweils in verschiedenen Kohorten behandelt. Die Dosierung von Odronextamab wurde schrittweise gesteigert, wobei das Eskalationsschema während der laufenden Studien angepasst wurde, sodass dieses jeweils nur bei einem Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten den Vorgaben gemäß Fachinformation [4] entspricht. Auch die Zieldosierung war in den Studien zum Teil abweichend von den Vorgaben der Fachinformation geplant.

Primärer Endpunkt der Studien ELM-1 und ELM-2 ist jeweils das Tumoransprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für maligne Lymphome nach Einschätzung eines unabhängigen Bewertungsgremiums.

Vom pU vorgelegte Auswertungen

In Modul 4 A des Dossiers zieht der pU für die Studien ELM-1 und ELM-2 jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit DLBCL heran, die auf die Zieldosis von 160 mg Odronextamab je Behandlungszyklus in der Induktionstherapie eskaliert wurde. Dabei berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit dieser Zieldosis unabhängig davon, ob sie das Eskalationsschema gemäß Fachinformation erhalten haben oder nicht. Für die Studie ELM-1 berücksichtigt der pU dabei ausschließlich Ergebnisse einer Kohorte zur Dosisexpansion, in die Patientinnen und Patienten nach Versagen einer vorherigen CAR-T-Zelltherapie eingeschlossen wurden. Der pU berücksichtigt für seine Ableitung je nach Endpunkt zudem jeweils 2 unterschiedliche Datenschnitte für die Studien ELM-1 (Datenschnitt vom 20.12.2022 bzw. 22.01.2024) und ELM-2 (Datenschnitt vom 31.01.2023 bzw. 20.10.2023), von denen jeweils letzterer nach Angabe des pU der europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen des Zulassungsprozesses übermittelt wurde.

Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt ^{b, c}	individualisierte Therapie ^{d, e, f} unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ Axicabtagen-Ciloleucel, ▪ Lisocabtagen maraleucel, ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und ▪ einer Induktionstherapie mit ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen ^{g, h}	▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder ▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.			

Tabelle 5: Odronextamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

- d. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.
- e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation getroffen.
- f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).
- g. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.
- h. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.

CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EU: Europäische Union; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH et al. Odronextamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. Lancet Haematol 2022; 9(5): e327-e339. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00072-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00072-2).
3. Kim WS, Kim TM, Cho SG et al. Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. Nat Cancer 2025; 6(3): 528-539. <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00921-6>.
4. Regeneron. Ordspono 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 11.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Odronextamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
odronextamab OR REGN-1979

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
odronextamab, REGN1979, REGN-1979

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Ordspono sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden.

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

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

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

Empfohlene Dosis

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

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

Tabelle 2: Empfohlene Dosis

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

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

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

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

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

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

Neurologische Toxizität

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

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

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Ordspono ist nur zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung bestimmt.

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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

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

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

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

Überwachung und Behandlung von CRS

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

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

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

Schwerwiegende Infektionen

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

Überwachung und Behandlung von schweren Infektionen

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

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

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

Neurologische Toxizität

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

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

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

Tumorlysesyndrom (TLS)

Bei Patienten, die Odronextamab erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Patienten mit hoher Tumormasse, 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 Immunoglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Odronextamab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus überzugehen. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Odronextamab bei Verabreichung an eine Schwangere fötale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell-Lymphozytopenie (siehe Abschnitt 5.1 der FI). Die Anwendung von Ordspono während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

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

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

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

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

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

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

Schwerwiegende Infektionen

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

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

Neurologische Toxizität

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

Tumorlysesyndrom

Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die 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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.22
II 4 Literatur	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CTD	Common Technical Document
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphozytendepletion
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Odronextamab [1]. Demnach ist Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

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

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. Zudem kommt gemäß G-BA für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

Der pU unterscheidet bei der Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen abweichend vom G-BA nicht nach der Eignung einer SZT (Abschnitt II 1.3.2, siehe zu Schritt 1).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet angesichts des beträchtlichen Anteils derjenigen mit Therapieversagen – einschließlich der Patientinnen und Patienten, deren Behandlung aufgrund ihres hohen Alters, Komorbiditäten

oder aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung darstellt – trotz der neu entwickelten Therapien ein hoher therapeutischer Bedarf. Dieser besteht laut pU an wirksamen, chemotherapiefreien, sicheren und leicht zugänglichen Behandlungsoptionen in der Drittlinientherapie und darüber hinaus.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientenzahlen aus einem früheren Verfahren		
	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie in der GKV	–	924–1935 ^a
	davon diejenigen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT infrage kommt (Fragestellung 1)		462–982 ^b
	davon diejenigen, für die eine CAR-T-Zelltherapie und SZT <u>nicht</u> infrage kommt (Fragestellung 2)		462–953 ^b
2	Berücksichtigung eines Anpassungsfaktors		
	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien in der GKV	0,85 ^c	789–1652
	davon diejenigen, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt (Patientengruppe 1)		395–838
	davon diejenigen, für die eine CAR-T-Zelltherapie <u>nicht</u> infrage kommt (Patientengruppe 2)		395–814
a. GKV-Zielpopulation im Verfahren zu Epcoritamab im Jahr 2024 [2] und Patientenzahlen aus dem zugehörigen Dossier [3]			
b. Patientengruppen der Fragestellungen 1 und 2 aus dem Verfahren zu Epcoritamab im Jahr 2024 [2] und vom pU berechnete Patientenzahlen auf Basis von Angaben aus dem zugehörigen Addendum [4]			
c. Faktor zur Anpassung der Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Epcoritamab [2,3] hinsichtlich der zugrunde gelegten Inzidenz des DLBCL			
CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation			

Schritt 1: Patientenzahlen aus einem früheren Verfahren

Als Ausgangsbasis seiner Schätzung zieht der pU Angaben aus dem Verfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2024 [2] heran, welches sich auf das gleiche Anwendungsgebiet mit der gleichen

Unterteilung in 2 Fragestellungen durch den G-BA wie das vorliegende Verfahren (siehe Abschnitt II 1.1) bezieht.

Für die Schätzung der GKV-Zielpopulation entnimmt der pU aus Modul 3 A [3] des entsprechenden Dossiers eine Spanne von 924 bis 1935 Patientinnen und Patienten.

Seine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten gemäß den Fragestellungen 1 und 2 leitet der pU aus dem Addendum [4] zum Epcoritamab-Verfahren ab. Diesem entnimmt er die nachfolgenden Formeln zur Berechnung der Patientenzahlen, die auf Basis des Epcoritamab-Dossiers erstellt wurden, und erhält als Ergebnis

- mit Bezug zu Fragestellung 1 eine Anzahl von 462 bis 982 Erwachsenen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT infrage kommt (Untergrenze: $[362 + 85 + 151 \times 0,53] \times 0,877$; Obergrenze: $[776 + 136 + 231 \times 0,9] \times 0,877$) sowie
- mit Bezug zu Fragestellung 2 eine Anzahl von 462 bis 953 Erwachsenen, für die eine CAR-T-Zelltherapie und SZT nicht infrage kommt (Untergrenze: $995 \times 0,53 \times 0,877$; Obergrenze: $1208 \times 0,9 \times 0,877$).

Schritt 2: Berücksichtigung eines Anpassungsfaktors

Der pU erläutert, dass er die prognostizierte Fallzahl der Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen für das Jahr 2024, die den Patientenzahlen aus dem Epcoritamab-Dossier zugrunde lag ($n = 7103$), aufgrund einer zu hohen Steigerung für ungeeignet hält. Stattdessen zieht er für Erwachsene mit DLBCL eine Fallzahl in Höhe von 6063 für das Jahr 2022 heran. Die Angabe stammt aus einer vom pU an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) gestellten Anfrage [5] und beruht auf den gezählten Fallzahlen aus den Daten der jeweiligen Landeskrebsregister (epidemiologische Zählweise). Die vom pU dargestellten Ergebnisse der Anfrage umfassen u. a. alters- und geschlechtsspezifische Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL mit dem Diagnosecode C83.3 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Diagnosejahre 2016 bis 2022 (Datenstand: 24.10.2024). Laut pU stellt das Jahr 2022 das zuletzt verfügbare Berichtsjahr dar.

Der pU berechnet aus den beiden Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen einen Anpassungsfaktor von 0,85 ($= 6063 \div 7103$) und multipliziert diesen anschließend mit den Patientenzahlen aus Schritt 1.

Für die GKV-Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 789 bis 1652 Patientinnen und Patienten. Für die Patientengruppe der Fragestellung 1 weist der pU nach Anwendung des Anpassungsfaktors 395 bis 838 Patientinnen und Patienten aus, für die Patientengruppe der Fragestellung 2 weist er entsprechend 395 bis 814 Patientinnen und Patienten aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Angabe der Anzahl in der GKV-Zielpopulation unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus 2 früheren Verfahren.

Zu Schritt 1: Patientenzahlen aus einem früheren Verfahren

Die Ausgangsbasis der Schätzung der GKV-Zielpopulation bilden die Angaben aus Modul 3 A [3] des Verfahrens zu Epcoritamab aus dem Jahr 2024 zum gleichen Anwendungsgebiet. Die Einteilung in die beiden vorliegenden Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) basiert auf dem Addendum aus diesem Verfahren [4]. Die Patientenzahlen aus dem damaligen Verfahren wurden unter anderem aufgrund der nachfolgenden Aspekte, die entsprechend auch für die vorliegenden Angaben sowohl zur GKV-Zielpopulation als auch zu den Patientengruppen der 2 Fragestellungen gelten, als unsicher eingeschätzt [2,4]:

- ausschließliche Annahme einer maximalen Therapierate von 100 % für die Erstlinien- sowie für die Zweitlinientherapie
- ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die 2 vorherige Therapielinien erhalten haben
- unklare Übertragbarkeit bei einem Großteil der herangezogenen Anteilswerte, beispielsweise bei den Anteilswerten zum Therapieversagen nach CAR-T-Zelltherapie bzw. nach einer Hochdosistherapie (HDT) und anschließender autoSZT in der Zweitlinie, die sich abweichend von der Bezugspopulation aus vorausgegangenen Schritten nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit DLBCL beziehen sowie nur anhand von Patientinnen und Patienten ermittelt wurden, deren Erkrankung nicht später als 12 Monate nach Erhalt der Erstlinientherapie rezidierte
- weitere Unsicherheiten bei einem Großteil der herangezogenen Anteilswerte, beispielsweise Unklarheiten bezüglich der Datengrundlage der Anteilswerte für das Auftreten eines Frührezidivs (≤ 12 Monate) bzw. Spätrezidivs (> 12 Monate) bei Patientinnen und Patienten, für die nach Therapieversagen der Erstlinientherapie eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist
- das Fehlen einheitlicher Kriterien für die Eignung einer HDT (und SZT) sowie CAR-T-Zelltherapie [4], die insbesondere mit Blick auf die Einteilung in die 2 Patientengruppen zu berücksichtigen sind

Es ist anzumerken, dass der pU bei der Bezeichnung der Patientengruppen der Fragestellungen 1 und 2 abweichend von der Aufteilung des G-BA (siehe Abschnitt II 1.1) ausschließlich nach der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie unterscheidet. Die Eignung einer SZT

bezieht er nicht mit ein. Da die Schätzung des pU jedoch auf Angaben aus dem Epcoritamab-Verfahren beruht und dort auch die Eignung einer SZT berücksichtigt wurde, beziehen sich die vom pU vorgelegten Anzahlen dennoch auf die Patientengruppen entsprechend der Aufteilung nach der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu Schritt 2: Berücksichtigung eines Faktors zur Anpassung der Inzidenz des DLBCL

Durch die Multiplikation mit der Verhältniszahl 0,85 – ermittelt aus dem Quotienten der Inzidenzen der gezählten Fälle im Jahr 2022 (n = 6063) und der prognostizierten Fallzahl für das Jahr 2024 aus dem Epcoritamab-Verfahren (n = 7103) – jeweils bei Erwachsenen mit DLBCL legt der pU seiner Schätzung der GKV-Zielpopulation entsprechend die erstgenannte Inzidenz zugrunde.

Zwar basiert diese ebenfalls auf einer Datenanfrage an das ZfKD (Datenstand 24.10.2024) [5], die mit dem Jahr 2022 Daten aus einem aktuelleren Jahr umfasst als die Angaben aus dem Epcoritamab-Verfahren, die der Prognose zugrunde liegen (letztes Datenjahr: 2018, Datenstand 21.12.2021) [3]. Es sind jedoch die folgenden Aspekte zu beachten:

- Das ZfKD weist auf seiner Website darauf hin, dass es sich bei der Inzidenz des Jahres 2022 um vorläufige Zahlen handelt und noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [6]. Da der Stand der aktuellsten Datenbankabfrage auf der ZfKD-Website (letzte Aktualisierung 05.09.2024) nur unwesentlich vor dem Datenstand der Anfrage an das ZfKD (24.10.2024) liegt, ist anzunehmen, dass dieser Aspekt auch für die vom pU veranschlagte Inzidenz zu beachten ist.
- Hinzukommend beziehen sich die neu vorgelegten Daten des ZfKD dem pU zufolge auf gezählte Fälle. Hierzu weist das ZfKD in seinen Methoden zur Inzidenzschätzung darauf hin, dass die aktuell vorliegenden Daten aus einigen Regionen Deutschlands noch nicht für die zuverlässige Bestimmung der Erkrankungshäufigkeiten nutzbar sind. Dies sei einer der Gründe, warum das ZfKD anstelle der Zählung derzeit noch Schätzungen vornehme [7]. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich bei den ebenfalls auf einer Anfrage an das ZfKD basierenden Fallzahlen, die der Prognose aus dem Verfahren zu Epcoritamab zugrunde liegen, um Schätzungen handelt. Dafür spricht, dass die dort für die Jahre 2016 bis 2018 angegebenen Fallzahlen trotz deutlich früherem Datenstand (21.12.2021 vs. 24.10.2024) höher liegen als die neuen Angaben des pU zu den gezählten Fällen (2016: 6310 vs. 5840, 2017: 6333 vs. 6163, 2018: 6279 vs. 6090)¹ [3,5].
- Die Prognose der Fallzahlen der Inzidenz ist zurzeit schwierig einzuschätzen, auch vor dem Hintergrund, dass das RKI im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [8]

¹ Beim Abgleich ist zu beachten, dass sich die neueren Angaben des pU zur Inzidenz des DLBCL [5] im Gegensatz zu den Angaben aus dem Epcoritamab-Verfahren [3] auf ausschließlich Erwachsene beziehen.

aufgrund der im Jahr 2020 von der COVID-19 Pandemie beeinflussten Inzidenzraten auf die sonst übliche kurzfristige Prognose der Inzidenz (bis 2024) verzichtet hat.

Es ist wie im Verfahren zu Epcoritamab nicht auszuschließen, dass unter den Fällen mit dem ICD-10-Code C83.3 (DLBCL) auch ein geringer Anteil von Fällen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) miterfasst wurde (siehe dazu auch Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel [9]).

Vor diesem Hintergrund ist die neu vom pU vorgelegte deutlich geringere Inzidenz des Jahres 2022 der Prognose aus dem Verfahren zu Epcoritamab nicht zwingend vorzuziehen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Odronextamab wurde kürzlich in den Verfahren zu Glofitamab [10] (Beschluss liegt noch nicht vor) und davor zu Epcoritamab [2] bewertet. In den genannten Verfahren unterteilt sich die Zielpopulation aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieselben beiden Patientengruppen (Fragestellungen 1 und 2) wie im vorliegenden Verfahren.

Im Beschluss zum Verfahren zu Epcoritamab wurde für die GKV-Zielpopulation insgesamt eine Anzahl von ca. 920 bis 1940 Patientinnen und Patienten genannt [11], welche auf den Angaben zur GKV-Zielpopulation des Herstellers basierte. Eine Aufteilung der Zielpopulation in die 2 benannten Fragestellungen erfolgte dabei nicht durch den Hersteller. Im Rahmen des Beschlusses wurde in den zugehörigen Tragenden Gründen [12], basierend auf einem Addendum [4], ein Anteilswert von jeweils 50 % für die Patientengruppen der beiden Fragestellungen berichtet (entspricht ca. 460 bis 970 Patientinnen und Patienten je Patientengruppe). Den Patientenzahlen liegen jedoch Unsicherheiten zugrunde (für eine Zusammenfassung siehe oben Abschnitt II 1.3.2). Im Verfahren zu Glofitamab ermittelt der Hersteller eine Patientenzahl für die GKV-Zielpopulation von 965 bis 2132 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1 mit n = 603 bis 1244; Fragestellung 2 mit n = 362 bis 888) [13]. Diese Angaben wurden ebenfalls als unsicher bewertet mit dem Hinweis, dass die Angaben aus dem Verfahren zu Epcoritamab jedoch insbesondere aufgrund des aktuelleren Therapiealgorithmus, auf dem die Schätzung basiert, vorzuziehen sind [10].

Den aktuelleren Therapiealgorithmus nennt auch der pU als Grund dafür, seine eigene Schätzung auf den Angaben aus dem Epcoritamab-Verfahren zu stützen. Durch die niedrigere Inzidenz des DLBCL, die der pU seiner Schätzung zugrunde legt, ermittelt er jedoch eine entsprechend niedrigere Anzahl für die GKV-Zielpopulation in Höhe von 789 bis 1652 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1 mit n = 395 bis 838; Fragestellung 2 mit n = 395 bis 814). Wie oben beschrieben (siehe Bewertung zu Schritt 2) ist die vom pU angenommene Inzidenz nicht zwingend eine bessere Annäherung als die Angabe aus dem früheren Verfahren

zu Epcoritamab. Sofern aus Konsistenzgründen weiterhin die dort angesetzte Inzidenzprognose veranschlagt wird, liegen die Anzahlen demnach etwas höher als vom pU angesetzt, aber immer noch in einer ähnlichen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU leitet aus den gezählten Fällen zur Inzidenz des DLBCL der Jahre 2018 bis 2022 des ZfKD (siehe auch Schritt 2 in Abschnitt II 1.3.1) ab, dass die Inzidenz auch in den nächsten Jahren näherungsweise konstant bleiben wird. Auch für die Entwicklung der GKV-Zielpopulation sei in den nächsten 5 Jahren keine wesentliche Änderung zu erwarten.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Odronextamab	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, davon diejenigen,	789–1652	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Sie basieren überwiegend auf Angaben aus dem Verfahren zu Epcoritamab [3,4]. Es bestehen jedoch sowohl hinsichtlich der Gesamtpopulation als auch hinsichtlich der Aufteilung nach den Fragestellungen Unsicherheiten.
	für die eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT infrage kommt (Fragestellung 1) ^{b, c}	395–838	
	für die eine CAR-T-Zelltherapie und SZT nicht infrage kommen (Fragestellung 2) ^d	395–814	

a. Angaben des pU

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.

c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autoSZT behandelt wurden, eine alloSZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war.

d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

Fragestellung 1

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT infrage kommt:

- individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Tisagenlecleucel,
 - Axicabtagen-Ciloleucel,
 - Lisocabtagen maraleucel,
 - einer Induktionstherapie mit
 - Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin (R-GDP) oder
 - Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin (R-DHAP) oder
 - Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid (R-ICE)gefolgt von einer HDT mit autoSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP oder
 - R-DHAP oder
 - R-ICEgefolgt von einer HDT mit alloSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. Zudem kommt gemäß G-BA bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autoSZT behandelt wurden, eine alloSZT bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war. Des Weiteren wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autoSZT oder alloSZT getroffen wird.

Fragestellung 2

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und SZT nicht infrage kommen:

- Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) oder
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

Zu den Angaben im Dossier

Der pU liefert für Fragestellung 1 keine Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten der Induktionstherapien (R-GDP, R-DHAP und R-ICE) und der nachfolgenden HDT und autoSZT bzw. alloSZT. Für Fragestellung 2 ermittelt der pU zu keiner der vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten. Stattdessen ermittelt der pU für Fragestellung 2 die Kosten zu den Wirkstoffen Epcoritamab, Loncastuximab tesirin und Glofitamab. Die folgende Bewertung bezieht sich neben den Angaben zu Odronextamab jedoch ausschließlich auf die vom pU dargestellten Optionen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (Angaben zu den CAR-T-Zelltherapien für Fragestellung 1).

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Odronextamab und den CAR-T-Zelltherapien entsprechen den Fachinformationen [1,14-16]. Bei den CAR-T-Zelltherapien handelt es sich jeweils um eine Einzeldosis zur Infusion.

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

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

Wenn ein Patient bzw. eine Patientin 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen (CR) zeigt, so wird die Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreicht [1]. Für die Untergrenze nimmt der pU

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

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,14-16].

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

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Odronextamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025 und zu Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, ebenfalls korrekt, den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025 wieder.

Für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel wird auf Folgendes hingewiesen: Der pU setzt korrekt den jeweiligen Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer an. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [17] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für die CAR-T-Zellen für das Jahr 2025 krankenhaushausindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zu bewertende Therapie

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

- Für Diphenhydraminhydrochlorid setzt der pU ein Präparat an, das ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen ist [18]. Stattdessen könnte Dimetinden als Antihistaminikum veranschlagt werden.

- Für Dexamethason (intravenös) ist ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar, das jedoch zu Verwurf führt.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [19].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel setzt der pU Kosten zu der gemäß Fachinformationen zu verabreichenden Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin an [14-16]. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Der Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² zugrunde. Diese ermittelt er mit der DuBois-Formel auf Basis der Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [20]. Die empfohlenen Dosierungen von Cyclophosphamid und Fludarabin unterscheiden sich laut den Fachinformationen der CAR-T-Zellen [14-16]. Dies berücksichtigt der pU. Für Cyclophosphamid im Rahmen der LDC bei Tisagenlecleucel ist jedoch eine wirtschaftlichere Variante mit geringerem Verwurf verfügbar (1 Durchstechflasche à 500 mg pro Packung).

Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen fallen Kosten an, die in Form einer Fallpauschale (Diagnosis related Group [DRG]) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) krankenhausindividuelle Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2025-220 [21]), vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Laut Fachinformationen der CAR-T-Zelltherapien [14-16] ist vor der Entnahme der Zellen ein Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) durchzuführen. Dafür berücksichtigt der pU die Gebührenordnungspositionen (GOP) 32614, 32618 und 32575 gemäß EBM. Der pU macht hierbei jedoch keine Angaben zur GOP 32781 für den Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens, deren Kosten ebenfalls

ansetzbar sind. Zudem setzt der pU im Rahmen der LDC weder Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM noch für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Insgesamt können auch die ambulanten Kosten abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Odronextamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 332 277,26 € bis 366 978,58 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Für das 1. Behandlungsjahr sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe in der Untergrenze unter der Annahme, dass ein CR mit Abschluss von Zyklus 2 erreicht wird (siehe Abschnitt II 2.1), und in der Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Je Folgejahr ergeben sich abweichende Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe (siehe Abschnitt II 2.1 und II 2.2).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die CAR-T-Zelltherapien findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel (jeweils Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Im Rahmen der ambulant durchgeführten LDC fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen und ggf. LDC fallen Kosten an, die in Form einer DRG, eines krankenhausesindividuellen NUB-Entgeltes als Arzneimittelkosten sowie eines Zusatzentgeltes abgerechnet werden können.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Odronextamab	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien	328 966,53–363 437,85	80,73	3230,00–3460,00	332 277,26–366 978,58	Für das 1. Behandlungsjahr sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten in der Untergrenze unter der Annahme, dass ein CR mit Abschluss von Zyklus 2 erreicht wird, und in der Obergrenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe plausibel. Je Folgejahr ergeben sich abweichende Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1: Individualisierte Therapie^b unter Auswahl von						
Tisagenlecleucel	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT infrage kommt ^{c, d}	239 000,00	418,18	0	239 418,18	Die Arzneimittelkosten sind plausibel.
Axicabtagen-Ciloleucel		230 621,00	762,04	0	231 383,04	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Lisocabtagen maraleucel		227 500,00	753,22	0	228 253,22	Es fallen im Rahmen der ambulant durchgeführten LDC Kosten gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt. Im Rahmen der stationären Gabe der CAR-T-Zellen und ggf. LDC fallen Kosten an, die in Form einer DRG, eines krankenhausindividuellen NUB-Entgeltes als Arzneimittelkosten sowie eines Zusatzentgeltes abgerechnet werden können.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit autoSZT oder alloSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie						
Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT infrage kommt ^{c, d}	keine Angaben				–
▪ R-GDP						
▪ R-DHAP						
▪ R-ICE						
gefolgt von einer HDT mit						
▪ autoSZT oder						
▪ alloSZT						
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2						
Pola-BR	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und SZT nicht infrage kommen ^e	keine Angaben				–
Tafasitamab + Lenalidomid						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autoSZT oder alloSZT getroffen wird. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. d. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autoSZT behandelt wurden, eine alloSZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war. e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt. alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CR: vollständiges Ansprechen; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; LDC: Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SZT: Stammzelltransplantation						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine Schätzung des Versorgungsanteils von Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nicht möglich ist. Gründe hierfür seien beispielsweise die Abhängigkeit der Therapiewahl von individuellen Faktoren wie dem Allgemeinzustand und Komorbiditäten sowie Art und Therapieansprechen von Vortherapien.

Der pU geht davon aus, dass die Therapie mit Odronextamab überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

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

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

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

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

II 4 Literatur

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

1. Regeneron. Orspono 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 11.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-108>.
3. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1146/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Addendum zum Projekt A24-108 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-14>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut. Aggregierte Daten zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) aus dem epidemiologischen Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten. Datum des Datenexports: 24.10.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <http://dx.doi.org/10.25646/12923>.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C83.3 [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenzschätzung [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (DLBCL, Monotherapie, ab Drittlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-65>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7164/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133_BAnz.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11411/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133_TrG.pdf.
13. Roche Pharma. Glofitamab Monotherapie (COLUMVI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1221/#dossier>.
14. Novartis Europharm. Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. 2018.
15. Kite Pharma. Yescarta. 2018.
16. Bristol-Myers Squibb Pharma. BREYANZI 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. 2022.
17. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2025; Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2025]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information NUB DRG 2025 aktualisiert 250217.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%202025%20aktualisiert%20250217.pdf).
18. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik. Vivinox Sleep Schlafdragees [online]. 03.2021 [Zugriff: 27.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

19. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.
20. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
21. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz; Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz; aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025 [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf.