

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. November 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Odronextamab
(follikuläres Lymphom (FL)
nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien)**

veröffentlicht am 3. November 2025

Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1231

IQWiG Bericht Nr. 2121

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Odronextamab (Ordspono®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Remissionsrate
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Odronextamab (Ordspiono®) ist ein weiteres Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim follikulären Lymphom (FL) und das zweite Verfahren zu Odronextamab. Odronextamab ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien (r/r FL). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Odronextamab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von : - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab-Erhaltung - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie, SZT - Stammzelltransplantation

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht konzeptionell der Versorgung. Im Detail fehlen die zwischenzeitlich zugelassenen Optionen Epcoritamab, Lisocabtagen Maraleucel (Liso-Cel) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie und Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel) nach Vorbehandlung mit mindestens 3 Vortherapien. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen.
- Basis dieser frühen Nutzenbewertung sind Daten der Phase-II-Studie ELM-2 mit dem Datenschnitt vom 20. Oktober 2023. Unklar ist, warum nicht die Daten einer aktuelleren Auswertung verwendet wurden.
- In ELM-2 führte die Therapie mit Odronextamab bei 128 Pat. zu einer Ansprechrates von 80,5% mit einer Rate kompletter Remissionen von 74%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 23,0 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 54,2 Monaten.
- Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie und Infektionen. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) aller Schweregrade wurde in ELM-2 bei 55% der Pat. dokumentiert, im Grad 3 bei 3,6%. Ein langsames und differenziertes Aufdosierungsschema ist Bestandteil der Fachinformation.

Odronextamab ist ein weiterer, wirksamer bispezifischer Antikörper zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den Therapiealternativen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

- klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%,
- follikuläres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- follikuläres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.

3. Stand des Wissens

Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4]. Optionen nach zwei oder mehr Vortherapien sind:

- Immunchemotherapie: Wiederholung der vorherigen Therapie, oder Kombinationen mit Obinutuzumab [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann.
- Lenalidomid / Rituximab [6]
- Bispezifische Antikörper
 - o Epcoritamab [7]
 - o Mosunetuzumab [8]
- CAR-T-Zellen
 - o Axicabtagen Ciloleucel [9]
 - o Lisocabtagen Maraleucel [10]
 - o Tisagenlecleucel [11]
- Zanubrutinib / Obinutuzumab [12]

Odronextamab ist ein bispezifischer Anti-CD20xCD3-Antikörper. Er bindet gleichzeitig an zwei Epitope auf B- und T-Zellen. Odronextamab wird intravenös appliziert. Das empfohlene Therapieschema ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Dosierung von Odronextamab

Zyklus	Tag	Dosierung	Dauer
1	1	0,2 mg	4 h
	2	0,5 mg	4 h

	8	2 mg	4 h
	9	2 mg	4 h
	15	10 mg	4 h
	16	10 mg	4 h
2 – 4	1	160 mg	4 h
	8	160 mg	1 h (bei guter Verträglichkeit)
	15	160 mg	1 h
nach Zyklus 4	alle 2 Wochen	160 mg	1 h
ab 9 Monate in kompletter Remission (CR)	alle 4 Wochen	160 mg	1 h

Daten zur Wirksamkeit von Odronextamab beim r/r FL sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Odronextamab beim rezidierten / refraktären FL

Studie	Patientengruppe	Kon- trolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
ELM-2 [13] Dossier	FL, nach ≥ 2 Therapieli- nien, mit Anti-CD20-Anti- körper und Alkylans	-	Odronextamab	128	73,4 ⁷	80,5	20,7	n.e.
Jagadeesh, 2025 [14]		-	Odronextamab	128	74,2	80,5	23,0	54,2

¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrate, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ FL – follikuläres Lymphom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Odronextamab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern, u. a. in SCHOLAR-5. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Regelhaft eingesetzte Arzneimittel- und Arzneimittelkombinationen sind in der ZVT abgebildet, sollten allerdings um die Epcoritamab, Axicabtagen Ciloleucel und Lisocabtagen Maraleucel erweitert werden. Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.

Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie ELM-2. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiertem / refraktärem, follikulärem Lymphom, nach zwei

oder mehr Therapien. Der Median der Vortherapien lag bei 3, das mediane Alter der Pat. bei 60,5 Jahre. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 20. Oktober 2023.

Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [13], aktualisierte Daten wurde auf dem ASCO Meeting im Juni 2025 präsentiert [14].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In ELM-2 war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum letzten Datenschnitt nicht erreicht. In einer aktuelleren Auswertung lag der Median bei 54,2 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ansprechrates / progressionsfreies Überleben

Die Ansprechrates war primärer Endpunkt von ELM-2. Die Gesamtansprechrates lag im Dossier bei 80,5%, die Rate kompletter Remissionen bei 73,4%.

Der Median des progressionsfreien Überlebens betrug in der aktuellen Auswertung 23,0 Monate [14].

4. 3. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Eingesetzt wurde der Fragebogen FACT-LymS. Hier zeigten sich im intraindividuellen Vergleich keine signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf.

4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 82,9%, am häufigsten traten Neutropenie und Infektionen auf. Häufigste Infektionen waren Pneumonie und COVID-19.

Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei 55,0% der Pat. dokumentiert, im Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 bei 3,6%.

Laut Dossier lag die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 12,9%, in der aktuelleren Publikation bei 15,3% [14].

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz und fokussiert auf das Fehlen eines Vergleichs.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Odronextamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15].

ESMO-MCBS:H für Odronextamab (ELM-2) 3

6. Kombinationstherapie

Odronextamab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Pat. mit follikulärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen. Dazu gehören die Substanzklasse der CAR-T-Zellen, der BTKi sowie die bispezifischen Antikörper.

Mit Odronextamab steht nach der Zulassung von Mosunetuzumab und Epcoritamab ein weiterer, bispezifischer Antikörper beim rezidierten / refraktären, follikulären Lymphom nach mindestens 2 Therapielinien zur Verfügung. Das Medikament ist sehr wirksam. Das initiale Dosierungsschema führt zu einer niedrigen Rate kritischer CRS-Komplikationen.

Leider liegen keine vergleichenden Daten aus prospektiven Studien zu anderen Therapiealternativen vor. Diese sind für die Quantifizierung eines Zusatznutzens erforderlich.

8. Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, Juli 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:298-308.,2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:1081-1093, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
7. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al.: Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol 11:e593-3605, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00166-2)
8. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)

9. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Blood 143(6):496-506, 2024. [DOI:10.1182/blood.2023021243](https://doi.org/10.1182/blood.2023021243)
10. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML et al.: Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med 30:2199-2207, 2024. DOI: [10.1038/s41591-024-02986-9](https://doi.org/10.1038/s41591-024-02986-9)
11. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
12. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 41: 5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)
13. Kim TM, Taszner M, Novelli S et al.: Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Ann Oncol 35(11):1039-1047, 2024. [DOI:10.1016/j.an-nonc.2024.08.2239](https://doi.org/10.1016/j.an-nonc.2024.08.2239)
14. Jagadeesh D, Taszner M, Chong G et al.: Long-term follow-up of the phase 2 ELM-2 study: Odronextamab for patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). ASCO Meeting, 2025. J Clin Oncol 43:7049, 2025. [DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16 suppl.704](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.704)
15. [ESMO](https://www.esmo.org)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) und Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz) erarbeitet.