

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 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2
Vortherapien)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 30.04.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Epcoritamab wie folgt ergänzt:

Epcoritamab

Beschluss vom: 4. April 2024

In Kraft getreten am: 4. April 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. September 2023):

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. April 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Epcoritamab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Epcoritamab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie GCT3013-01

- offene, einarmige Phase-I/II-Studie
- relevante Teilpopulation: Kohorte der Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL in der Expansionsphase
- Datenschnitt: 21.04.2023

Mortalität

Endpunkt	Epcoritamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		
Todesfälle	139 ^a	77 (55,4)
		Kaplan-Meier-Schätzer Gesamtüberlebensrate (%) [95%-KI] ^b
Zu Monat 6	139	70,6 [62,2; 77,5]
Zu Monat 12	139	58,4 [49,6; 66,2]
Zu Monat 18	139	51,5 [42,7; 59,6]
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]
	139	19,4 [11,7; 27,7]

*Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2024), sofern nicht anders indiziert

Morbidität

Endpunkt	Epcoritamab	
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c – ergänzend dargestellt (bewertet durch IRC mittels Lugano-Kriterien (2014))		
	139	4,4 [3,0; 8,8] 94 (67,6)
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]
Gesamtansprechrates (ORR)^d – ergänzend dargestellt (bewertet durch IRC mittels Lugano-Kriterien (2014))		
Gesamtansprechrates (CR + PR)	139	86 (61,9) [53,3; 70,0]
CR	139	56 (40,3)
PR	139	30 (21,6)
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS		
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Epcoritamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
FACT-Lym		
<i>Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</i>		

Nebenwirkungen

Endpunkt	Epcoritamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	139	138 (99,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	139	95 (68,3)

*Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2024), sofern nicht anders indiziert

Endpunkt	Epcoritamab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e	139	96 (69,1)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f	139	22 (15,8)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Immunsystems	139	40 (28,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	139	41 (29,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	139	41 (29,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	139	35 (25,2) ^g
Untersuchungen	139	19 (13,7)
UEs von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)		
UE (unabhängig vom Schweregrad)	139	69 (49,6)
SUE	139	40 (28,8)
<p>a. Entspricht dem FAS und der Sicherheitspopulation. Eine ITT-Population wurde nicht definiert, alle gescreenten Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten laut Studienbericht mindestens eine Dosis Epcoritamab.</p> <p>b. Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt am Leben ist.</p> <p>c. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d. Primärer Endpunkt. Bewertet durch IRC gemäß Lugano-Kriterien (Lugano Klassifikation, Cheson et al. 2014).</p> <p>e. UE sind klassifiziert nach MedDRA (Version 25.0) und CTCAE (Version 5.0). CRS und ICANS sind gemäß den Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Lee et al. 2019) eingestuft und CTLS gemäß Cairo-Bishop (Coiffier et al. 2008).</p> <p>f. Im Studienprotokoll definierte Kriterien für den Abbruch der Studienmedikation aufgrund inakzeptabler Toxizität durch die Prüfmedikation sind CRS Grad 4, CRS kombiniert mit MAS/HLH oder ICANS Grad ≥ 3. Darüber hinaus können andere UE zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.</p> <p>g. Angabe aus dem Studienbericht. In Modul 4 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist abweichend davon die Inzidenz dieses UE mit n = 42 (30,2 %) angegeben.</p>		
<p>Verwendete Abkürzungen: CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; CTLS = Klinisches Tumorlyse-Syndrom; ICANS = Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS = Full-Analysis-Set; ITT = Intention-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; MAS/HLH = Makrophagenaktivierungssyndrom / Hämophagozytische Lymphohistiozytose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; ; n. a. = nicht anwendbar ; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PFS = Progressionsfreies Überleben; SAS = Sicherheitspopulation; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>		

*Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2024), sofern nicht anders indiziert

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

ca. 1 050 – 1 900 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tepkinly (Wirkstoff: Epcoritamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Dezember 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tepinkinly-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Epcoritamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Angehörigen medizinischer Fachkreise, die Epcoritamab verschreiben können, sowie jede mit Epcoritamab behandelte Person einen Patientenpass erhält, welcher Informationen über Risiken im Zusammenhang mit Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und immunzellassoziertem Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) sowie einen Warnhinweis für das die Personen behandelnde medizinische Fachpersonal und die Kontaktdaten des Epcoritamab-verordnenden ärztlichen Personals enthält.

In der pivotalen Studie GCT3013-01 wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT), in Frage kamen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

*Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2024), sofern nicht anders indiziert

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Epcoritamab	205 873,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54,34 € - 54,67 €
Gesamt	205 927,92 € – 205 928,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2024)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken