

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit FL	27
Tabelle 1-14: Epcoritamab-Vormedikation	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DoCR	Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
ICANS	Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
Ig	Immunglobulin
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
ORR	Gesamtansprechrates (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
POD24	Progression innerhalb von 2 Jahren (Progression of Disease within 2 years)
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidivierend oder refraktär
R ²	Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
TOI	Trial Outcome Index
TTCR	Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Epcoritamab
Handelsname:	Tepkinly®
ATC-Code:	L01FX27
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49890
Pharmazentralnummer (PZN)	18468235 ^a ,18468206
ICD-10-GM-Code	C82.0 – C82.3
Alpha-ID	I116042, I116043, I116044, I116045
<p>a: Stand der Information: 16.08.2024. Die Einführung einer Packung „4 mg/0,8 ml Injektionslösung“ mit neuer PZN ist geplant.</p> <p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: Deutsche Modifikation; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.	16. August 2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. FL: Follikuläres Lymphom		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	22. September 2023
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab (R²), • Rituximab-Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel • Axicabtagen-Ciloleucel^c • Zanubrutinib + Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Epcoritamab erfolgte am 07. Februar 2024 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung: 2023-B-342), in dem die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) folliculärem Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie“ festgelegt wurde:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab (R²),
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten ZVT sieht die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden AbbVie genannt) Axicabtagen-Ciloleucel für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab der vierten Therapielinie als geeignete ZVT an. Axicabtagen-Ciloleucel wurde am 21. Juni 2022 für erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen und bereits im April 2023 in die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) mit dem Hinweis auf die hohe Wirksamkeit der Therapie aufgenommen. Durch die Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel und die Therapieempfehlung durch die DGHO sieht AbbVie die Etablierung von Axicabtagen-Ciloleucel im deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Axicabtagen-Ciloleucel kommt somit aufgrund seines Zulassungsstatus ab der vierten Therapielinie als zusätzliche ZVT in Betracht.

Ebenso erachtet AbbVie die Kombinationstherapie aus dem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Zanubrutinib und Obinutuzumab als eine geeignete ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet. Diese Kombinationstherapie erhielt am 15. November 2023 die Zulassung für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben. Hinsichtlich der Patientensituation in dieser fortgeschrittenen Therapielinie wird die Kombinationstherapie aus Zanubrutinib und Obinutuzumab von AbbVie aufgrund des im FL neuen Wirkmechanismus des BTK-Inhibitors als relevant betrachtet. Diese Therapieoption bietet einen therapeutischen Mehrwert in der Behandlung dieser heterogenen

und teilweise stark vorbehandelten Patientengruppe und stellt daher eine weitere Option für die patientenindividuelle Therapie dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Epcoritamab im zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01, welche die beste verfügbare Evidenz für erwachsene Patienten mit r/r FL nach 2 oder mehr systemischen Therapien darstellt. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epcoritamab wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt.

Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte

Endpunkt ^a GCT3013-01	Patienten mit Ereignis n (%) Median [95 %-KI] ^{b/} Median (Q1; Q3) N = 86	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	1 (1,2) NR [NR, NR]	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS	20 (23,3) NR [5,8; NR] 4,1 [2,8; NR] ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Tumoransprechen		
ORR	74 (86,0)	Zusatznutzen nicht belegt
TTR ^c (Monate)	1,4 (1,4; 1,5) ^c	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt^a GCT3013-01	Patienten mit Ereignis n (%) Median [95 %-KI]^b/ Median (Q1; Q3) N = 86	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>DoR (Monate)</i>	14 (18,9) NR [NR; NR] 2,7 [1,4; NR] ^d	
Komplettes Ansprechen		
<i>CR</i>	55 (64,0)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>TTCR^c (Monate)</i>	1,5 (1,4; 2,8) ^c	
<i>DoCR (Monate)</i>	4 (7,3) NR [NR; NR] NR [2,4; NR] ^d	
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS^{e,f}		
<i>EQ-5D-VAS (Punkte)</i>	6,2 (18,77)	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^{e,f}		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>	2,9 (19,51)	Zusatznutzen nicht belegt
<i>FACT-LymS</i>	2,6 (11,44)	
<i>FACT-G</i>	0,3 (12,75)	
<i>FACT-Lym TOI</i>	2,6 (16,05)	
Unerwünschte Ereignisse		
<i>UE Jeglichen Grades</i>	85 (98,8)	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt^a GCT3013-01	Patienten mit Ereignis n (%) Median [95 %-KI]^{b/} Median (Q1; Q3) N = 86	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i>	46 (53,5)	
<i>SUE</i>	38 (44,2)	
<i>UE, die zum</i> <i>Behandlungsabbruch führten</i>	3 (3,5)	
<i>CRS</i>	42 (48,8)	
<i>davon CTCAE-Grad ≥ 3</i>	0 (0,0)	
<i>ICANS</i>	0 (0,0)	
<i>CTLS</i>	0 (0,0)	

a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird.

b: Nur für Ereigniszeitanalysen.

c: Da TTR sowie TTCR deskriptiv ausgewertet wurden, wird hier Median (Q1; Q3) der Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie dargestellt.

d: Da der Median nicht erreicht wurde, ist hier zusätzlich das 25 %-Quartil dargestellt.

e: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zu Zyklus 9, Tag 1, im Vergleich zu Baseline dargestellt.

f: Dieser Endpunkt wird hier unterstützend dargestellt. Es handelt sich um Daten einer Dosierung, die nicht der Zulassung entspricht. Die Baseline-Charakteristika der N=128 hier betrachteten Patienten werden in Anhang 4-G präsentiert.

CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorsyndrom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

In der Studie GCT3013-01 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse zum dargestellten Datenschnitt bei 1,2 % und das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde nicht erreicht.

Morbidität

Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) wurde in der Studie GCT3013-01 nicht erreicht.

Unter Epcoritamab zeigte sich in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) von 86,0 %. 64,0 % der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 92,7 % der Patienten andauerte. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug 1,5 Monate.

In der Dosis-Expansionskohorte wurde bei Patienten unter Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten (ermittelt über den European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale [EQ-5D-VAS]) beobachtet. So betrug die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 gegenüber Baseline 6,2 Punkte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) zeigte in der Dosis-Expansionskohorte der Studie GCT3013-01 eine stetige Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Epcoritamab für alle in dem Fragebogen enthaltenen Scores. So zeigte sich exemplarisch für den FACT-Lym Gesamtscore zum Zyklus 9 eine mittlere Veränderung von 2,9 Punkten im Vergleich zu Baseline.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt ist in der betrachteten Studie das Sicherheitsprofil von Epcoritamab (Patienten mit unerwünschtem Ereignis [UE], UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , schwerwiegendem UE [SUE] und Behandlungsabbruch wegen UE) konsistent mit den bekannten Risiken dieser Wirkstoffklasse.

Bei der spezifischen Verträglichkeit (UE von speziellem Interesse [UESI]) zeigte sich, dass keine Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)-Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 auftraten, zudem traten die CRS-Ereignisse ausschließlich innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung auf. Von den weiteren präspezifizierten UESI immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) und klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) traten jeweils keine Ereignisse auf.

Der Anteil an Patienten, bei dem UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 oder SUE beobachtet wurde, war – insbesondere im Vergleich zur Versorgung – niedrig. Diese ohnehin niedrigen Raten wurden überwiegend innerhalb der ersten acht Wochen der Behandlung gemessen und fielen in den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

daraufliegenden Behandlungsphasen stark ab, weshalb bereits von einer hinreichend guten Abbildung der SUE innerhalb der Beobachtungsdauer auszugehen ist.

Zudem gab es unter Epcoritamab nur drei Therapieabbrüche aufgrund von UE. Insgesamt zeigt Epcoritamab ein sehr gutes Sicherheitsprofil ohne UESI mit CTCAE-Grad ≥ 3 und mit einer im Vergleich zur Versorgung geringen Anzahl an UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. FL: Follikuläres Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär		

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

Die Zulassungsstudie GCT3013-01 schließt Patienten ein, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erzielt werden konnte. Dieses Patientenkollektiv weist deshalb einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen auf. Bei 57,0 % der eingeschlossenen Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär), bei 44,2 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär) und 62,8 % der Patienten waren sowohl refraktär auf eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie mit anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper als auch mit einem alkylierenden Agenz (doppeltrefraktär).

In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach rezidierten und/oder refraktären Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine geschätzte Überlebensrate von 98,8 % gezeigt. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 5,7 Monaten trat lediglich ein OS-Ereignis auf und das mediane OS wurde nicht erreicht. Eine möglichst lange Überlebensdauer – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit r/r FL von großer Bedeutung.

Unter Epcoritamab wurden in der vorliegenden Studie GCT3013-01 hohe Ansprechraten von 86,0 % erreicht. 64 % der Patienten in der Studie zeigten ein CR, welches bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (Median 1,5 Monate) erreicht wurde. Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab gingen in der Zulassungsstudie einher mit einer für die betrachtete Patientenpopulation niedrigen Sterberate von 1,2 %. In der aktuellen Versorgung erreichen die zugelassenen und nicht zellbasierte Therapiealternativen lediglich Ansprechraten von 69 % bis 80 % bzw. Raten des kompletten Ansprechens von 17 % bis 60 %.

Das in der Studie angewendete drei-stufige Aufdosierungsschema resultiert in einem sehr guten Sicherheitsprofil. In dieser Studie traten bei zulassungskonformer Aufdosierung ausschließlich CRS niedrigen Grades auf. Ebenfalls wurden keine ICANS oder CTLS jeglichen Grades verzeichnet. Der Großteil der aufgetretenen CRS entsprach dem Grad 1 (39,5 %) und nur bei 9,3% der Patienten traten CRS von Grad 2 auf. Zusammen mit einer schnellen, subkutanen Verabreichung bei der Behandlung von r/r FL-Patienten mit Epcoritamab führt dies insgesamt zu einer geringen Therapielast bei gleichzeitigem gutem Ansprechen des besonders prekären Patientenkollektivs. Somit konnten im Vergleich zu den aktuell zugelassenen Immuntherapien durch das drei-stufige Aufdosierungsschema unter Epcoritamab das klinisch relevante Auftreten von CRS Grad ≥ 3 gänzlich vermieden werden.

Weiterhin zeigte sich bei Patienten unter Epcoritamab-Therapie in der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie eine stetige Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie, welche mit den patientenberichteten und validierten Fragebögen EQ-5D-VAS bzw. FACT-Lym ermittelt wurden.

Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch zwei oder auch mehr etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine weitere neue hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe Ansprechraten und bei 64 % der Patienten ein CR erzielt, welche sehr schnell erreicht werden. Dieses hohe Ansprechen ging einher mit einer insgesamt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geringen Sterberate von 1,2 % sowie einer stetigen Verbesserung des Gesundheitszustandes und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie. Es zeigt sich unter Epcoritamab anhand des drei-stufigen Aufdosierungsschemas mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine sehr gute Verträglichkeit.

Basierend auf den formalen Vorgaben des G-BA lässt sich anhand der derzeit bestverfügbaren Evidenz der Zusatznutzen von Epcoritamab zur Behandlung des FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie nicht abbilden. AbbVie leitet daher entsprechend den Vorgaben **keinen Zusatznutzen** für Epcoritamab ab. Dennoch bietet Epcoritamab, wie in diesem Dossier dargelegt, für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen.

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

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

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

Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Die Patienten im Anwendungsgebiet haben zuvor mindestens zwei Behandlungslinien erhalten, in denen keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Sie erfuhren mehrfache Rezidive, sind teilweise (mehrfach) refraktär und/oder erlitten einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach der Erstlinientherapie (POD24-Patienten). Diese Patienten haben eine besonders ungünstige Prognose. Anders als das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium weiterhin als nicht heilbar. Durch ein daher weitestgehend unvermeidbares Rezidiv ist das FL mit zunehmend kürzerer Dauer des Ansprechens in späteren Therapielinien assoziiert. Diese sinkt im Mittel von 6,6 Jahren während der Erstlinientherapie auf 1,5 Jahre während der Zweitlinientherapie bis hin zu 0,8 Jahre in der bisherigen Drittlinitientherapie und liegt in den späteren Linien weit unter einem Jahr. Das in dieser Nutzenbewertung betrachtete Patientenkollektiv umfasst die indolenten FL Grade 1 – 3A. Für diese Patienten besteht zudem das Risiko einer Transformation in eine aggressivere Histologie des B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms wie z.B. das DLBCL. Besonders Patienten, die schlecht auf die erste Therapielinie ansprechen, zeigen ein hohes Transformationsrisiko, welches mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht. Das FL erfordert aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und des unterschiedlichen Behandlungsverlaufs eine jeweils patientenindividuelle Therapie, damit ein langfristiges Ansprechen erreicht werden kann. Somit besteht vor allem für diese Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ein besonders großer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Behandlungsoptionen, welche eine Aussicht auf ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bieten. In der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie konnte gezeigt werden, dass Epcoritamab über alle Subgruppen unabhängig vom Risikopotenzial eingesetzt werden kann und ein konsistent gutes Ansprechen zeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für Patienten mit r/r FL ab der Drittlinie stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, deren Einsatz aber durch verschiedene Faktoren limitiert ist. Da im Regelfall keine Aussicht auf Heilung besteht, ist ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei Erhalt der Lebensqualität das vorrangige Therapieziel. Insgesamt soll in fortgeschrittenen Stadien des FL ein verlangsamtes Fortschreiten der Erkrankung bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität, welche auch durch das Vermeiden von kumulativen Toxizitäten gefördert wird, erzielt werden. Daher besteht vor allem in diesen fortgeschrittenen Therapielinien ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die bei Patienten mit r/r FL und insbesondere den POD24- und (mehrfach) refraktären Patienten ein gutes Ansprechen erzielen und gleichzeitig gut verträglich und einfach anzuwenden sind.

Als erster subkutaner bispezifischer Antikörper für erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie stellt Epcoritamab eine innovative und wirksame Therapieoption dar. Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab geht einher mit einer guten Wirksamkeit, der stetigen Verbesserung des Gesundheitszustandes und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie. Zusätzlich zum innovativen Wirkmechanismus bietet Epcoritamab eine subkutane und durch das kleine Volumen von maximal 1 ml schnelle und einfache Verabreichung, welche ambulant und dadurch arzt- und patientenfreundlich durchgeführt werden kann. Durch das optimierte dreistufige Aufdosierungsschema kann eine frühzeitige Gabe der ersten vollen Dosis im ersten Zyklus und gleichzeitig ein sehr gutes Sicherheitsprofil gewährleistet werden.

Epcoritamab zeigt im FL in fortgeschrittenen Therapielinien eine gute Wirksamkeit und bietet auch stark vorbehandelten, POD24- sowie (mehrfach) refraktären Patienten weiterhin die Aussicht auf ein gutes Ansprechen und eine langanhaltende Remission. Somit steht mit Epcoritamab für Patienten, bei denen durch bisherige Therapien keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine neue hochwirksame und verträgliche ambulante Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und subkutan mit einer geringen Therapielast für den Patienten und den Arzt verabreicht werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	427 (334 – 520)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	427 (334 – 520)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr
		198.723,13 €
		Folgejahr(e)
		102.254,88 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FL: Follikuläres Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	23.461,22 €
		Rituximab-Monotherapie		22.999,94 €
		Bendamustin + Obinutuzumab		37.207,08 €
		Mosunetuzumab		75.386,78 € – 142.255,88 €
		Tisagenlecleucel		240.109,24 €
		Axicabtagen-Ciloleucel ^b		273.480,18 €
		Zanubrutinib + Obinutuzumab		97.175,85 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Axicabtagen Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die im Folgenden dargestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Epcoritamab sind der Fachinformation des Arzneimittels entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema

Tepkinly ist entsprechend folgendem Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen, wie in Tabelle 1-13 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 1-13: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit FL

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg) ^a
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	3 mg (Step-up-Dosis 3)
		22	48 mg (erste volle Dosis)
Wöchentlich	Zyklus 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4 – 9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg

a: 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis, 3 mg eine zweite Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei CRS sind in Tabelle 1-14 dargestellt.

Tabelle 1-14: Epcoritamab-Vormedikation

Zyklus	Vormedikation erforderlich	Vormedikation	Verabreichung
Zyklus 1	Alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> Dexamethason^b (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Paracetamol (650 mg – 1.000 mg oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab
Zyklus 2 und danach	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3 ^a aufgetreten ist	<ul style="list-style-type: none"> Dexamethason^b (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3^a und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt.

a: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen.
b: Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01 ist Dexamethason das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe.
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Es wird dringend empfohlen, dass alle Patienten während Zyklus 1 die folgenden Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme einhalten, sofern dies nicht medizinisch kontraindiziert ist:

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Absetzen blutdrucksenkender Medikamente für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser Flüssigkeit am Tag der Anwendung von Epcoritamab vor der Verabreichung; UND

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden nach jeder Verabreichung von Epcoritamab.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure-senkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten.

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen***Zytokin-Freisetzungssyndrom***

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.

Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 der Fachinformation einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 der Fachinformation einzuhalten.

Bei anderen Nebenwirkungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen in Tabelle 6 der Fachinformation zu beachten.

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der zweiten Zwischendosis (3 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der zweiten Zwischendosis (3 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen***Niereninsuffizienz***

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und jeglicher Aspartat-Aminotransferase [AST]-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten \geq 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1 – 3).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines CRS auf, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, umfassten Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Tabelle 4 der Fachinformation). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen.

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen.

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden.

Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen. Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet. Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

CD20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL, die mit Epcoritamab behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL bzw. Patienten mit CD20-positivem FL einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL und FL mit Epcoritamab sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der Cytochrom P450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit Cytochrom P450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Immunglobulin (Ig)G1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgG bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt. Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.