

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: 31.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit DLBCL..	25
Tabelle 1-14: Epcoritamab-Vormedikation	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo	Allogen
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
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
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	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	(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)
Pola-BR	Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab + Lenalidomid
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
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

In diesem Dokument wird zur besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit das generische Maskulin verwendet und auf eine geschlechterspezifische Schreibweise sowie auf eine Mehrfachbezeichnung verzichtet. Selbstverständlich werden dabei jedoch, sofern nicht anders kenntlich gemacht, Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

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, 18468206
ICD-10-GM-Code	C83.3
Alpha-ID	I114432
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: Deutsche Modifikation; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

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 diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.	22. September 2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-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 folliculären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.	16. August 2024
FL: Follikuläres 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen: Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von CAR-T-Zelltherapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel) und allogener (allo) SZT • Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT nicht infrage kommen und keine vorherige CAR-T-Zelltherapie erhalten haben: Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Glofitamab, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR), Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len) und Loncastuximab Tesirin • Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT nicht infrage kommen und eine vorherige CAR-T-Zelltherapie erhalten haben: Glofitamab
<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>allo: Allogen; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; Tafa-Len: Tafasitamab + Lenalidomid</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das zu bewertende Arzneimittel Epcoritamab erfolgte am 20. August 2020 und am 11. November 2022 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in dem die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt wurde:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

mit Spezifizierung der Komparatoren.

Aufgrund gesetzlicher Änderungen und aufgrund der sich schnell ändernden Therapielandschaft hat der G-BA in den letzten Beschlüssen Anpassungen in der ZVT zum vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen.

AbbVie folgt dem G-BA darin, dass die ZVT für die vorliegende Nutzenbewertung eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ist. Im Hinblick auf die Population, die für eine chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie bzw. für eine allogene (allo) Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommt, wird vorrangig die CAR-T-Zelltherapie als ZVT angesehen. Die alloSZT kommt aufgrund der hohen Toxizität und Mortalität nur noch für Einzelfälle infrage, die autologe SZT spielt in der Dritt- und weiteren Linien keine relevante Rolle und ist nicht Teil der ZVT.

Im Hinblick auf die Population, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie bzw. alloSZT infrage kommt, sieht AbbVie unter Berücksichtigung der aktualisierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) im Hinblick auf die ZVT weiteren Differenzierungsbedarf bezüglich einer Vorbehandlung mit CAR-T-Zelltherapie (Tabelle 1-6). Gemäß den Leitlinien werden Patienten, die keine vorherige CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, mit bispezifischen Antikörpern, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR), Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len) oder Loncastuximab Tesirin behandelt. Je nach betrachteter Leitlinie werden bispezifische Antikörper als die präferierte Option empfohlen. Für Patienten, die eine vorherige CAR-T-Zelltherapie bekommen haben, werden bispezifische Antikörper als ZVT angesehen. Nur bispezifische Antikörper haben in Zulassungsstudien eine ausreichende Anzahl an Patienten mit vorheriger CAR-T-Zelltherapie eingeschlossen und hinreichende Effektivität erzielt, so dass eine Aufnahme in die Leitlinie erfolgt ist. Die Leitlinie der DGHO empfiehlt daher für diese Patienten den Einsatz von bispezifischen Antikörpern, entsprechend kann hier aus Sicht von AbbVie nur Glofitamab als ZVT herangezogen werden.

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.

Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte

Endpunkt ^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI] ^{b/} MW (STD) ^c	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS (Monate) ^d	77/139 (55,4) 19,4 [11,7; 27,7]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (Monate)	94/139 (67,6) 4,4 [3,0; 8,8]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Tumoransprechen		
ORR/TTR (Monate)	86/139 (61,9) 1,7 (0,96)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
DOR (Monate)	45/86 (52,3) 17,3 [9,7; 26,5]	
Komplettes Ansprechen		
CR/TCR (Monate)	56/139 (40,3) 4,0 (4,06)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
DoCR (Monate)	19/56 (33,9) 25,1 [20,8; NR]	
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS^e		
EQ-5D-VAS (Punkte)	16,6 (22,83)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI] ^b / MW (STD) ^c	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>	10,3 (20,74)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>FACT-LymS</i>	5,7 (7,73)	
<i>FACT-G</i>	4,6 (15,53)	
<i>FACT-Lym TOI</i>	8,5 (15,52)	
Unerwünschte Ereignisse		
<i>UE jeglichen Grades</i>	138/139 (99,3)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i>	96/139 (69,1)	
<i>SUE</i>	95/139 (68,3)	
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>	22/139 (15,8)	
<i>UESI: CRS CTCAE-Grad ≥ 3</i>	5/139 (3,6)	
<i>UESI: ICANS CTCAE-Grad ≥ 3</i>	1/139 (0,7)	
<i>UESI: CTLS CTCAE-Grad ≥ 3</i>	2/139 (1,4)	
<p>Dargestellt ist der Datenschnitt vom 21. April 2023.</p> <p>a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p>b: Nur für Ereigniszeitanalysen</p> <p>c: Nur für TTR sowie TTCR, da diese deskriptiv für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie ausgewertet wurden.</p> <p>d: Die Beobachtungsdauer für OS betrug im Median 25,5 Monate.</p> <p>e: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zu Zyklus 9, Tag 1, im Vergleich zu Baseline dargestellt. Dies entspricht dem letzten Erhebungszeitpunkt unter Behandlung. Positive Werte stellen hier eine Verbesserung in den patientenberichteten Endpunkten dar.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; 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: Gesamtansprechrate; 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; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>		

Mortalität

Der Anteil der beobachteten Ereignisse lag zum dargestellten Datenschnitt bei 55,4 % und das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 19,4 Monate.

Morbidität

Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) lag bei 4,4 Monaten.

Unter Epcoritamab zeigte sich eine Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) von 61,9 %, mit einer Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) im Median von 17,3 Monaten. 40,3 % der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches im Median 25,1 Monate andauerte (Dauer des CR [Duration of Complete Response, DoCR]). Die Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug im Mittel 4 Monate.

Unter der Behandlung mit Epcoritamab wurde 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 16,6 Punkte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) zeigte eine 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 10,3 Punkten im Vergleich zu Baseline.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt ist 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 Nebenwirkungen dieser Wirkstoffklasse. Bei der spezifischen Verträglichkeit (UE von speziellem Interesse [UESI]) zeigte sich, dass es nur wenige Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 gab, die Ereignisse vorhersehbar in der Anfangsphase der Therapie auftraten und innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Zudem gab es unter Epcoritamab nur eine geringe Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-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)

In der Zulassungsstudie GCT3013-01 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Dies sind Patienten, die einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen haben. Bei 82,0 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen bzw. nur zu kurzen Remissionszeiten geführt (refraktär) und bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (58,3 %) hat die Erkrankung bereits auf die erste Therapie nicht angesprochen bzw. nur zu kurzen Remissionszeiten geführt (primär refraktär). Zudem hatten 38,1 % der Patienten eine vorherige CAR-T-Zelltherapie, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war.

In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach vorbehandelten und progredienten Patientenpopulation wurden in Nutzenbewertungen zum vorliegenden Anwendungsgebiet unter Glofitamab, Pola-BR, Loncastuximab Tesirin oder Tafa-Len OS von im Median 9,5 – 15,5 Monaten und unter CAR-T-Zelltherapien von 8,2 – 15,4 Monaten berichtet.

Unter der Epcoritamab-Monotherapie wurde in der Zulassungsstudie GCT3013-01 für mehrfach vorbehandelte und progrediente Patienten ein medianes OS von 19,4 Monaten gezeigt. Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemo- oder Antikörpertherapien – ist für Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) von extrem großer Bedeutung.

Bezüglich des therapeutischen Ansprechens der Patienten wurde in der vorliegenden Studie unter Epcoritamab eine hohe Ansprechrate (ORR) von 61,9 % erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten zeigten ein CR, welches bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (im Mittel 4 Monate) erreicht wurde und im Median 25,1 Monate anhielt.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS und FACT-Lym zeigte sich unter Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Neben der guten Wirksamkeit zeigte sich unter Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. Es kam nur zu einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Insbesondere bei dem UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) zeigten sich mit 3,6 % der Patienten insgesamt nur wenige Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , wobei fast alle Ereignisse innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Der Zeitpunkt, wann das CRS auftrat, war in den allermeisten Fällen vorhersehbar nach der ersten vollen Dosisgabe von Epcoritamab. Therapieabbrüche aufgrund von CRS traten lediglich bei einem Patienten (0,7 % aller Patienten) auf. Zusätzlich handelt es sich bei den immunvermittelten UESI (CRS und immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom [Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS]) um bekannte Klasseneffekte T-Zell-vermittelter Therapien, für die bereits etablierte Methoden zur Prävention und Kontrolle vorliegen.

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit einer besonders zeitsparenden, subkutanen Verabreichung führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei guter Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusammenfassung – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Unter Epcoritamab werden hohe und anhaltende Ansprechraten und bei 40,3 % der Patienten ein CR erreicht. Dieses hohe Ansprechen überträgt sich in ein langes medianes OS (19,4 Monate) und einer Verbesserung des Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität unter Therapie. Das Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab ist konsistent mit den bekannten Profilen dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt zeigt sich unter Epcoritamab im Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie die Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten, bei denen bereits mindestens zwei Therapielinien versagt haben. Dies beinhaltet auch Patienten, bei denen ein kurativer Therapieansatz (darunter auch CAR-T-Zelltherapien) zum wiederholten Male gescheitert ist oder eine nachhaltige Krankheitskontrolle nicht erreicht werden konnte. Diese Patienten haben somit eine infauste Prognose. In historischen Kohorten zeigten diese Patienten nach Chemoimmuntherapien ein medianes OS von lediglich 6 Monaten. Durch die Einführung der CAR-T-Zelltherapien hat sich der Anteil der Patienten, bei denen eine Krankheitskontrolle erreicht werden kann, relevant verbessert. Dennoch bleibt bei Patienten, bei denen mit CAR-T-Zelltherapien keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht wird, ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf bestehen. Registeranalysen zeigen ein medianes OS von nur 6 – 8,5 Monaten nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie.

Die Zulassungsstudie für Epcoritamab schließt auch Patienten ein, die zuvor mit CAR-T-Zelltherapien behandelt wurden, für welche bislang kein etablierter Therapiestandard existierte. Damit entspricht das in der Studie eingeschlossene Patientenkollektiv in Gänze dem in der Versorgung für dieses Anwendungsgebiet. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte unter Epcoritamab ein medianes Überleben von 19,4 Monaten erreicht werden, was für diese Patienten eine dramatische patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen darstellt.

Da auf Basis der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden kann, leitet AbbVie für Epcoritamab für das vorliegende Anwendungsgebiet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

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 DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Bei diesen Patienten konnte in mindestens zwei vorherigen Behandlungslinien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden. Diese Patienten sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. In historischen Kohorten zeigten diese Patienten nach Chemoimmuntherapien ein medianes OS von lediglich 6 Monaten. Durch die Einführung der CAR-T-Zelltherapien hat sich der Anteil der Patienten, bei denen eine Krankheitskontrolle erreicht werden kann, relevant verbessert. Dennoch bleibt bei Patienten, bei denen mit CAR-T-Zelltherapien keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht wird, ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf bestehen. Registeranalysen zeigen ein medianes OS von nur 6 – 8,5 Monaten nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht somit weiterhin ein hoher Bedarf an neuen hochwirksamen Wirkstoffen wie Epcoritamab.

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 die Drittlinie und spätere Therapielinien existierte bislang kein Therapiestandard, die Auswahl der Therapieoptionen erfolgt als individualisierte Einzelfallentscheidung unter Beachtung des spezifischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses der verschiedenen Therapieverfahren. Zudem ist der Einsatz der ab der Drittlinie noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, insbesondere der der zellbasierten Therapieoptionen, durch eine Reihe von Faktoren limitiert. Deshalb besteht trotz der Neuzulassungen in den letzten Jahren nach wie vor ein sehr hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Nutzenbewertungen derzeit in der Versorgung verfügbarer Therapien zeigten sich mediane Überlebensdauern von 9,5 – 15,5 Monaten unter Glofitamab, Pola-BR, Loncastuximab Tesirin oder Tafa-Len und von 8,2 – 15,4 Monaten unter CAR-T-Zelltherapien. Als im vorliegenden Anwendungsgebiet erster subkutan verabreichter bispezifischer Antikörper erreicht Epcoritamab als Monotherapie in der Zulassungsstudie ein medianes Überleben von 19,4 Monaten. Mehr als 40 % der Patienten zeigten ein CR, welches im Median 25,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (im Mittel 4 Monate) erreicht wurde.

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab mit einer besonders zeitsparenden, subkutanen Verabreichung führte insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei einer Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Epcoritamab bietet einen hocheffektiven Wirkmechanismus, der auf der T-Zell-vermittelten Elimination maligner B-Zellen beruht. Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan 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)

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 r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	924 – 1.935
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	924 – 1.935
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-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 r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr
		207.328,19 €
		Folgejahr(e)
		102.254,88 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-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 Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	89.272,40 € – 89.274,14 €
		Tafasitamab + Lenalidomid		1. Jahr
				106.334,18 €
				Folgejahr(e)
				83.305,04 €
		Axicabtagen-Ciloleucel		273.480,18 €
		Tisagenlecleucel		240.130,57 €
		Lisocabtagen maraleucel		235.214,92 €
		Glofitamab		160.028,69 € – 160.032,48 €
		Loncastuximab Tesirin		1. Jahr
	142.598,97 €			
	Folgejahr(e)			
	128.098,47 €			
	alloSZT	64.960,98 € - 181.159,90 €		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
allo: Allogen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation

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: Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit DLBCL

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	48 mg (erste volle Dosis)
		22	48 mg
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 und 48 mg eine volle Dosis.
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

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	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 – 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	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 Grads auftritt
<p>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</p>			

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 harnsäuresenkenden 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.

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen

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.

Immunzellassoziertes 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 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, sind Fälle eines CRS, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, aufgetreten. 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.

Die Patienten sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen.

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 eines 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patienten sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg an Tag 15 von Zyklus 1 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen.

Schwerwiegende Infektionen

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

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.

Cluster of Differentiation (CD)20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL, die mit Epcoritamab behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.