

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Bispezifischer Antikörper Epcoritamab.....	7
Abbildung 2: Struktur, Bindung und Wirkmechanismus von Epcoritamab	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige Zellzytotoxizität (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige Zellphagozytose (Antibody-Dependent Cell Phagocytosis)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementabhängige Zellzytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EU	Europäische Union
Fc-Fragment	Kristallisierbares Fragment Crystallizable Fragment
FL	Follikuläres Lymphom
IL	Interleukin
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidivierend oder refraktär
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)

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.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Epcoritamab
Handelsname:	Tepkinly [®]
ATC-Code:	L01FX27
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18468235 ^a	EU/1/23/1759/001	4 mg/0,8 ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche
18468206	EU/1/23/1759/002	48 mg/0,8 ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche

a: Stand der Information: 30.10.2024. Die Einführung einer Packung „4 mg/0,8 mL Injektionslösung“ mit neuer PZN ist geplant.
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Klassische monoklonale Antikörper besitzen zwei identische Antigen-Bindungsstellen und binden an ein einziges Antigen. Diese Antikörper werden seit den 1990er Jahren erfolgreich als gezielte Immuntherapeutika gegen hämatologische Malignome in der klinischen Praxis eingesetzt [1].

Jüngste Fortschritte in der Herstellung rekombinanter Proteine haben dazu geführt, dass die Antikörperklasse der bispezifischen Antikörper zu den derzeit innovativsten Therapieansätzen zählt, insbesondere bei der Therapie hämatologischer Malignome. Bispezifische Antikörper besitzen zwei unterschiedliche Antigen-Bindungsstellen und binden an zwei unterschiedliche Antigene, bei welchen es sich entweder um zwei Epitope eines Proteins, zwei Epitope unterschiedlicher Proteine auf einer Zelle oder sogar um zwei Epitope unterschiedlicher Proteine auf zwei verschiedenen Zellen handeln kann. Bispezifische Antikörper bergen ein hohes Potenzial zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Zell-Zell-Interaktionen wichtig für die Entstehung bzw. Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung sind [2]. Dies ist beispielsweise bei hämatologischen Malignomen wie dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) der Fall.

Epcoritamab ist ein bispezifischer Antikörper, der subkutan verabreicht wird. Die Bindung von Epcoritamab findet an zwei Epitopen (Cluster of Differentiation [CD]20 und CD3) gleichzeitig statt, welche sich auf verschiedenen Zellen (T- bzw. B-Zelle) befinden. Epcoritamab wurde mit Hilfe eines patentierten Verfahrens (Duobody-Technologie) durch einen kontrollierten Austausch der Fab-Fragmente (Region des Antikörpers, der an ein Antigen bindet) erzeugt. Bei dieser Technik bleibt die natürliche Immunglobulin G1-Struktur erhalten. Diese Struktur ermöglicht eine lange Halbwertszeit von Epcoritamab, welche weit über der Halbwertszeit konventioneller bispezifischer Antikörper (wie z. B. Blinatumomab) liegt, welche bei B-Zell-Neoplasien angewendet werden [3, 4]. Epcoritamab stellt nicht nur im Hinblick auf seine Herstellung einen neuen Wirkstoff dar, sondern weist auch im Vergleich zu bereits zugelassenen oder in der Zulassung befindlichen CD20/CD3-bispezifischen Antikörpern

deutliche Unterschiede hinsichtlich der molekularen Struktur, der Bindungsaffinitäten und der Epitoperkennung auf [5].

Epcoritamab leitet sich von einem humanisierten monoklonalen Maus-Anti-Human-CD3-Antikörper und einem humanen monoklonalen anti-CD20-Antikörper ab (Abbildung 1). Das kristallisierbare Fragment (Crystallizable Fragment, Fc-Fragment; Region des Antikörpers, der an einen Fc-Rezeptor bindet), wird bei der Herstellung von Epcoritamab durch die Einführung von drei Punktmutationen funktionslos gemacht [3]. Diese Funktionslosigkeit des Fc-Fragments verhindert die Aktivierung weiterer Effektorzellen im Rahmen der natürlichen Immunantwort. So werden im Hinblick auf die antikörperabhängige Zellphagozytose (Antibody-Dependent Cell Phagocytosis, ADCP) keine Phagozyten rekrutiert, um die markierten Lymphomzellen oder T-Zellen aufzunehmen und zu verdauen. Des Weiteren wird das Komplementsystem nicht aktiviert und es erfolgt keine Perforation der markierten Lymphomzellen oder T-Zellen durch die komplementabhängige Zellzytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC). Es werden zusätzlich keine natürlichen Killerzellen rekrutiert, die die markierten Lymphomzellen oder T-Zellen durch antikörperabhängige Zellzytotoxizität (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity, ADCC) töten. Auf diese Weise können unerwünschte Nebenwirkungen, die aufgrund eines überaktiven Immunsystems im Rahmen der ADCP, CDC oder ADCC entstehen, minimiert werden [3, 4].

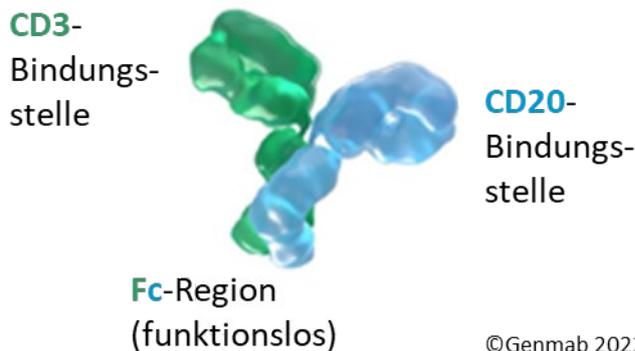


Abbildung 1: Bispezifischer Antikörper Epcoritamab

CD: Cluster of Differentiation; Fc: Kristallisierbares Fragment

CD20 ist ein therapeutisches Zielmolekül, das in normalem Gewebe begrenzt vorkommt, aber von Tumorzellen exprimiert wird [3]. Es wird neben dem DLBCL beispielsweise auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie, dem folliculären Lymphom und dem Mantelzell-Lymphom exprimiert [6, 7], nicht aber auf hämatopoetischen Stammzellen oder Plasmazellen (mit Ausnahme gesunder B-Zellen). Da eine Resistenzbildung von B-Zell-Lymphomen gegen therapeutische anti-CD20-Antikörper in nur wenigen Fällen durch CD20-Verlust oder CD20-Mutation erfolgt [8], bleibt CD20 selbst bei unter CD20-Tumorthérapien rezidivierten oder refraktären Lymphomen ein wichtiger Angriffspunkt für die Tumorthérapie in den Folgelinien. Für Epcoritamab wurde in präklinischen Studien gezeigt, dass eine Antitumoraktivität ebenfalls nach vorheriger Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper gegeben ist [9]. Obwohl die Verringerung der CD20-Konzentration einer der möglichen Resistenzmechanismen gegen

monoklonale anti-CD20-Antikörper ist [8], zeigte Epcoritamab in präklinischen Studien selbst bei stark reduzierter CD20-Expression auf der Zelloberfläche von malignen B-Zellen eine hohe Antitumoraktivität [3, 9].

Epcoritamab bindet neben CD20, welches transmembranständig auf Lymphomzellen exprimiert wird, gleichzeitig an CD3, welches als Bestandteil des T-Zellrezeptors (T-Cell Receptor, TCR) auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Diese Bindung ermöglicht es, zytotoxische T-Zellen selektiv auf maligne B-Zellen zu lenken und durch die räumliche Nähe der T-Zelle zur Tumorzelle eine Immunantwort gegen diese auszulösen (Abbildung 2).

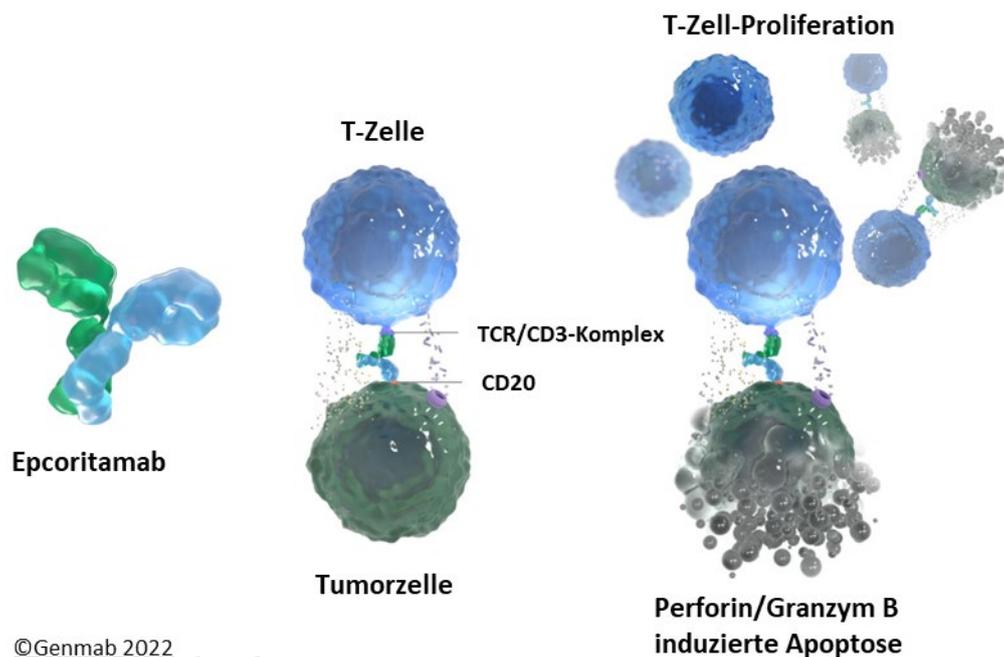


Abbildung 2: Struktur, Bindung und Wirkmechanismus von Epcoritamab
CD: Cluster of Differentiation; TCR: T-Zellrezeptor

Durch die gleichzeitige Bindung von Epcoritamab an CD20 auf der Lymphomzelle und an CD3 auf der T-Zelle bildet sich unabhängig von Humanen Leukozyten-Antigen-Molekülen eine immunologische Synapse zwischen diesen beiden Zellen. Eine immunologische Synapse kommt durch die komplementäre Bindung von Adhäsionsmolekülen und Rezeptoren auf den Zelloberflächen zustande und es entsteht eine kurzzeitige und dynamische Kontaktzone zwischen einer Immunzelle (z. B. einer T-Zelle) und einer Zielzelle (z. B. einer antigenpräsentierenden Zelle) [10]. Die Bindung von Epcoritamab an CD20 und CD3 führt zu einer Freisetzung von Vesikeln mit Granzym B/Perforin durch die T-Zelle [4]. Dabei führt Perforin zur Porenbildung in der Membran der malignen B-Zellen. Die Serinprotease Granzym B kann nun in die maligne B-Zelle eindringen, was zu Aktivierung zelleigener Caspasen führt. Über die Aktivierung von Caspasen wird in der malignen B-Zelle der Apoptose-Prozess ausgelöst, welcher zum kontrollierten Zelltod führt [3]. Epcoritamab führt somit unter Ausnutzung körpereigener immunologischer Prozesse zur Abtötung maligner B-Zellen.

Zur Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen trägt neben der oben beschriebenen Vermeidung von Fc-Fragment-vermittelten Mechanismen auch die subkutane Applikation von Epcoritamab bei. So war die intravenöse Applikation von Epcoritamab im Tiermodell (Makaken) mit einem schnellen und vorübergehenden Anstieg der Plasmazytokinwerte von Interleukin (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-10, Interferon- γ , Tumornekrosefaktor und Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1 verbunden. Im Gegensatz dazu waren nach einer subkutanen Verabreichung nicht nur die höchsten Plasmaspiegel von Epcoritamab reduziert, sondern auch die Spitzenwerte der Plasmazytokine, was einen wichtigen Faktor hinsichtlich der Vermeidung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms darstellt. Die Wirkung in Bezug auf die Elimination der B-Zellen bzw. malignen B-Zellen war unter beiden Applikationsformen vergleichbar [3].

In der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01 wurde während der Dosisfindung die optimale Dosierung von 48 mg nach erfolgter Aufdosierung festgelegt. Mit dieser Dosierung wurde während der Expansionsphase in der Zulassungsstudie GCT3013-01 in einer schwer zu behandelnden, multipel rezidivierenden oder refraktären (r/r) Patientenpopulation unter der Epcoritamab-Monotherapie ein medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten gezeigt. Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemo- oder Antikörpertherapien – ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung (Modul 4 A).

Unter Epcoritamab wurden in der vorliegenden Studie GCT3013-01 hohe Ansprechraten von 61,9 % erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen, welches im Median 25,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (im Mittel 4 Monate) erreicht wurde (Modul 4 A).

Neben der guten Wirksamkeit zeigte sich unter Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. 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 (Modul 4 A).

Zusammenfassend bietet Epcoritamab einen innovativen Wirkmechanismus, der auf der T-Zell-vermittelten Elimination maligner B-Zellen beruht. Mit Epcoritamab steht somit im vorliegenden Anwendungsgebiet für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte und für die nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht (Modul 3 A, Abschnitt 3.2), eine hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	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.	nein	22. September 2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Epcoritamab entnommen [11].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Epcoritamab entnommen [11].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Verfügung. Die Informationen zum Wirkmechanismus von Epcoritamab stammen aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) und der Fachinformation.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):418-34.
2. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren P. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(8):585-608.
3. Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, Schuurhuis DH, Meesters J, Beltran Hernandez I, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B

- cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine*. 2020;52:102625.
4. Bezombes C, Perez-Galan P. Immunotherapies in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14).
 5. AbbVie Inc. (AbbVie). Epcoritamab. Annex 5.23 Evidence of New Active Substance. 2022.
 6. Rafiq S, Butchar JP, Cheney C, Mo X, Trotta R, Caligiuri M, et al. Comparative assessment of clinically utilized CD20-directed antibodies in chronic lymphocytic leukemia cells reveals divergent NK cell, monocyte, and macrophage properties. *J Immunol*. 2013;190(6):2702-11.
 7. Singh V, Gupta D, Almasan A. Development of Novel Anti-Cd20 Monoclonal Antibodies and Modulation in Cd20 Levels on Cell Surface: Looking to Improve Immunotherapy Response. *J Cancer Sci Ther*. 2015;7(11):347-58.
 8. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol*. 2018;182(1):29-45.
 9. van der Horst HJ, de Jonge AV, Hiemstra IH, Gelderloos AT, Berry D, Hijmering NJ, et al. Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. *Blood Cancer J*. 2021;11(2):38.
 10. Dustin ML. The immunological synapse. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(11):1023-33.
 11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly[®] 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.