

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 09.07.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1.....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Epcoritamab in Kombination mit R ² für Patienten mit FL	22
Tabelle 1-14: Epcoritamab-Prämedikation	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVP	Cyclophosphamid + Vincristin + Predniso(lo)n
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 visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym(S)	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Subscale)
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard-Ratio
ICANS	Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
LS MD	Least Square Mittelwertdifferenz (Least Square Mean Difference)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
POD24	Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Beginn einer Erstlinientherapie (Progression of Disease within 2 years)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
R ²	Lenalidomid + Rituximab
r/r	Rezidivierend oder refraktär
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SUE	Schwerwiegendes UE
TLS	Tumorlysesyndrom
TOI	Trial Outcome Index
TTNLT	Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (Time to Next Anti-Lymphoma Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Hinweis: In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V 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 beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Epcoritamab
Handelsname:	Tepkinly®
ATC-Code:	L01FX27
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49890
Pharmazentralnummer (PZN)	19293625,18468206
ICD-10-GM-Code	C82.0 – C82.3
Alpha-ID	I116042, I116043, I116044, I116045
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification; 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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tepkinly wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL).	02. Juli 2026	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 deutschen 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)

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive 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
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
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma), 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 für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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	Individualisierte Therapie unter Auswahl von:^c – <u>Lenalidomid + Rituximab (R²)</u>, – Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, – Tafasitamab in Kombination mit R², – Epcoritamab-Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien), – Mosunetuzumab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien), – Tisagenlecleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien), – Lisocabtagen maraleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien), – Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien), – Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien) und – Odronextamab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien).
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodie- rung ^a	Kurzbezeich- nung	
mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Der Gemeinsame Bundesausschuss benennt als weitere Therapieoptionen auch die Chemoimmuntherapien Bendamustin + Rituximab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab bzw. CVP + Rituximab/Obinutuzumab jeweils gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. Da diese im relevanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind und andere zugelassenen und in den Leitlinien empfohlene Optionen zur Verfügung stehen, werden diese Therapieregime nicht im Rahmen der individualisierten Therapie berücksichtigt. Die zugelassenen und in den nationalen und europäischen Leitlinien empfohlenen Therapien Tafasitamab in Kombination mit R ² , Epcoritamab und Odronextamab wurden als relevante Behandlungsoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie ergänzt. CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CVP: Cyclophosphamid + Vincristin + Predniso(lo)n; FL: Follikuläres Lymphom; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für die Therapie Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid + Rituximab (R²) erfolgte am 20. August 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-128) und am 11. Februar 2026 (Beratungsanforderung: 2025-B-317) ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Im Rahmen der Beratung unterteilte der G-BA die Population in Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) follikulären Lymphom (FL) nach einer bzw. mindestens zwei Linien systemischer Therapie. Die Unterteilung nach diesem alleinigen Merkmal entspricht jedoch nicht der komplexen Therapieentscheidung, die im Rahmen des r/r FL notwendig ist. Wie der G-BA ausführt, soll die Therapieentscheidung immer individualisiert erfolgen. Hierzu müssen die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand berücksichtigt werden.

In der Erstlinie zeigen die Patienten in der Regel ein sehr gutes und langes Ansprechen auf eine Therapie, die meist aus Rituximab oder Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin oder einem Chemotherapie-Regime besteht. Auch eine Monotherapie mit Rituximab ist für Patienten mit geringer Tumorlast oder schlechtem Allgemeinzustand möglich. Abhängig vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs verschlechtert sich die Prognose der Patienten ab der Zweitlinientherapie deutlich. Die Dauer des Ansprechens verkürzt sich mit jeder weiteren Therapielinie und die Lebensqualität der Patienten nimmt mit den Belastungen der aufeinanderfolgenden Therapieoptionen und den damit verbundenen Nebenwirkungen weiter ab. Die Therapieauswahl erfolgt im Rezidiv primär auf Basis der vom G-BA benannten Kriterien Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand. Relevante Optionen sind hier die Kombination aus Bendamustin und Obinutuzumab, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, R² und Tafasitamab in Kombination mit R². Ab dem zweiten Rezidiv stehen gemäß dem Zulassungsstatus zusätzliche Therapeutika zur Verfügung, wie Chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien, Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder bispezifische Antikörper in der Monotherapie. Die Kombinationstherapie R² ist im Rahmen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

individualisierten Therapie eine relevante Therapieoption, die ab dem ersten Rezidiv zugelassen ist und von den Leitlinien über alle Therapielinien des r/r FL hinweg empfohlen wird, weshalb der Zusatznutzen im vorliegenden Dossier gegenüber R² dargestellt wird.

In den vom G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie benannten Behandlungsoptionen sind die Therapien Tafasitamab in Kombination mit R², Epcoritamab und Odronextamab nicht berücksichtigt. AbbVie Deutschland GmbH sieht diese Optionen jedoch ebenfalls im Sinne von einer individualisierten Therapie als relevante Behandlungsoptionen, die auch in den aktuellen nationalen, europäischen und weiteren internationalen Leitlinien empfohlen werden. Die Bedeutung der Chemoimmuntherapien ist dagegen in den letzten Jahren mit dem Aufkommen zusätzlicher Therapieoptionen deutlich zurückgegangen. Zudem besteht im r/r FL weder für Rituximab noch für Obinutuzumab eine Zulassung in Kombination mit Chemotherapie-Regimen, mit Ausnahme der Kombination Bendamustin + Obinutuzumab. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 6 soll die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) jedoch grundsätzlich eine zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet sein. Eine zulassungsübergreifende ZVT-Option kann bestimmt werden, wenn keine zugelassenen Optionen im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen bzw. die zulassungsübergreifende Option gemäß den medizinischen Erkenntnissen den zugelassenen Optionen regelhaft oder für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche vorzuziehen ist. Diese Ausnahmen sind für die Chemoimmuntherapien im Anwendungsgebiet r/r FL jedoch nicht zutreffend, da die Leitlinien diese Therapien nicht als regelhaft bevorzugt empfehlen. Demzufolge werden die Optionen Bendamustin + Rituximab, Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP) + Rituximab/Obinutuzumab bzw. Cyclophosphamid + Vincristin + Predniso(lo)n (CVP) + Rituximab/Obinutuzumab jeweils gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie nicht im Rahmen der individualisierten Therapie berücksichtigt.

Zusammengefasst erachtet AbbVie als ZVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl der in Modul 3A Abschnitt 3.1.1 dargestellten Therapieoptionen, da diese den derzeitigen Versorgungsstandard abbilden. R² stellt im Rahmen dieser ZVT eine relevante Therapieoption dar, weswegen der Zusatznutzen gegenüber R² dargestellt wird.

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)

Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1

Endpunkt ^a EPCORE FL-1	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,38 [0,18; 0,80], 0,0077	↑↑
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR: 0,21 [0,14; 0,31], < 0,0001	↑↑
Tumoransprechen		
Bestes Gesamtansprechen (BOR)	RR: 1,20 [1,12; 1,29], < 0,0001	↑↑
Komplettes Ansprechen (CR)	RR: 1,67 [1,45; 1,91], < 0,0001	
Partielles Ansprechen (PR)	RR: 0,42 [0,29; 0,62], < 0,0001	
Dauer des Ansprechens (DoR)	HR: 0,19 [0,12; 0,30], < 0,0001	
Dauer des kompletten Ansprechens (DoCR)	HR: 0,21 [0,11; 0,39], < 0,0001	
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie		
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie	HR: 0,15 [0,09; 0,27], < 0,0001	↑↑
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ^b		
EQ-5D VAS	LS MD: 1,10 [-2,19; 4,38], 0,5113 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]	↔

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Effekttrichtung/ Verzerrungspotenzial
EPCORE FL-1		
Krankheitssymptomatik anhand PGI-C und PGI-S ^b		
PGI-C	LS MD: -0,58 [-0,83; -0,32], < 0,0001 Hedges' g: -0,39 [-0,57; -0,21]	↑↑
PGI-S	LS MD: -0,04 [-0,22; 0,14], 0,6859 Hedges' g: -0,04 [-0,23; 0,16]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
FACT-Lym (Gesamt)	LS MD: 0,89 [-2,93; 4,71], 0,6453 Hedges' g: 0,04 [-0,15; 0,23]	↔
FACT-G	LS MD: 0,95 [-1,77; 3,67], 0,4936 Hedges' g: 0,06 [-0,13; 0,25]	
FACT-LymS	LS MD: 0,07 [-1,36; 1,51], 0,9191 Hedges' g: 0,01 [-0,18; 0,20]	
FACT-Lym TOI	LS MD: -0,08 [-2,93; 2,77], 0,9569 Hedges' g: 0,00 [-0,19; 0,19]	
Unerwünschte Ereignisse		
UE jeglichen Grades	HR: 1,13 [0,93; 1,35], 0,1749	↓↓
SUE	HR: 2,19 [1,64; 2,93], < 0,0001	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,04 [1,66; 2,51], < 0,0001	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	HR: 1,30 [0,81; 2,08], 0,2701	
↑↑: Positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: Negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: Kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied a: Es wurden nur Endpunkte dargestellt, für die ein Zusatznutzen abgeleitet wird. b: Für patientenberichtete Endpunkte wird die mittlere Veränderung (inklusive STD) zum Zeitpunkt End of Treatment im Vergleich zu Baseline dargestellt. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DoR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym(S): Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Subscale); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Square Mittelwertdifferenz; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 mit einem r/r FL	ja
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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zur Ableitung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Epcoritamab ist der erste bispezifische Antikörper für FL-Patienten ab dem ersten Rezidiv und setzt einen neuen Therapiestandard im r/r FL, einem Anwendungsgebiet mit einem hohen Bedarf an effektiven Therapien zur langfristigen Krankheitskontrolle. Die Studiendaten der Zulassungsstudie EPCORE FL-1 zeigen, dass für Epcoritamab in Kombination mit R² bereits zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (OS) gegenüber R² besteht. Derzeit ist, obwohl das mediane OS unter Epcoritamab in Kombination mit R² noch nicht erreicht ist, eine hoch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 62 % zu beobachten. Dies konnte bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreicht werden. Auf Basis der hohen Ansprechraten reduzierte sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zu R² das Risiko für einen Progress oder Tod um 79 %, ein in dieser indolenten Erkrankung hoch relevanter Therapieeffekt. Zudem ergab sich mit Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber R² eine signifikant längere Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNLT), wodurch die Patienten länger therapiefrei bleiben können.

Durch die Add-on-Therapie mit dem hochpotenten bispezifischen Antikörper Epcoritamab in Kombination mit R² ergeben sich erwartbare, bekannte und gut behandelbare unerwünschte Ereignisse (UE). Trotz dieser Nachteile traten Therapieabbrüche nicht statistisch signifikant häufiger bei Epcoritamab in Kombination mit R² im Vergleich zum R²-Arm auf. In der Studie EPCORE FL-1 entwickelte sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter Epcoritamab in Kombination mit R² positiv und es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber R² (gemessen anhand des Patient Global Impression of Change [PGI-C]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese therapeutisch höchst bedeutsamen Vorteile in der Wirksamkeit mit erwartbarem, gut handhabbarem und insgesamt akzeptablem Sicherheitsprofil zeigen in der Gesamtschau im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der positiven Entwicklung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer und des Erhalts der Lebensqualität.

Daraus leitet sich insgesamt ein **Hinweis** auf einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen** für eine Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit R² gegenüber einer Behandlung mit R² bei erwachsenen Patienten mit einem r/r FL 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)

Das FL stellt das häufigste indolente Lymphom dar und weist eine ausgeprägte genetische sowie klinische Heterogenität auf. In den meisten Fällen zeigt das als weitgehend nicht heilbar geltende FL einen langfristigen Verlauf und ist in jeder folgenden Therapielinie mit einer zunehmend kürzeren Dauer des Ansprechens assoziiert. Somit ist für diese fast sicher rezidivierende Erkrankung ein gutes und langes Therapieansprechen vor allem in den früheren Behandlungslinien essenziell für einen insgesamt guten Therapieverlauf. Besonders Patienten mit einer Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der Initiierung der Erstlinien-Therapie (POD24-Patienten) und Patienten, die doppelt refraktär gegen Anti-Cluster of Differentiation (CD)-20 Antikörper und Alkylantien sind, haben eine schlechtere Prognose. Für Patienten mit r/r FL besteht zudem das Risiko einer Transformation in eine aggressivere Histologie des B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wie z. B. das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), was die Prognose dieser Patienten drastisch verschlechtert. Besonders Patienten, die schlecht auf die erste Therapielinie ansprechen, zeigen ein hohes Transformationsrisiko.

Epcoritamab wird in Kombination mit R² angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL. Die Patienten im Anwendungsgebiet haben zuvor mindestens eine systemische Therapie erhalten, waren auf diese jedoch refraktär oder erlitten ein Rezidiv.

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)

Das FL ist das häufigste indolente Lymphom. Nach der Erstlinienbehandlung tritt bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit ein Rezidiv auf, viele Patienten erleiden auch weitere Rezidive. Die Behandlung erfordert einen patientenindividuellen Ansatz unter Beachtung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des jeweiligen Allgemeinzustands sowie prognostischer Faktoren. Für Patienten mit r/r FL besteht ein großer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, welche eine Aussicht auf eine signifikante Verbesserung des

Überlebens, einen wesentlichen PFS (progressionsfreies Überleben)-Vorteil und tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei gleichzeitig weniger Folgetherapien und dementsprechend mehr therapiefreie Zeit bieten. Bisher stehen für Patienten mit r/r FL ab der Zweitlinie verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, deren Einsatz aber durch verschiedene Faktoren limitiert ist.

Epcoritamab ist ein subkutan verabreichter bispezifischer Antikörper, der in der Chemotherapie-freien Kombination mit dem bisherigen Therapiestandard R² eine neue, innovative und hoch wirksame Therapieoption für erwachsene Patienten mit einem r/r FL darstellt. Diese Kombinationstherapie etabliert einen neuen Therapiestandard in der Rezidivtherapie des FL. In der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1 konnte Epcoritamab in Kombination mit R² über alle vordefinierten Subgruppen hinweg die Ansprechraten im Vergleich zu R² verbessern und das Risiko für einen weiteren Progress oder Tod signifikant verringern sowie die TTNLT signifikant verlängern. Den Patienten steht nun eine neue hochwirksame und ambulant anwendbare Therapieoption zur Verfügung, die eine signifikante Verlängerung des OS und des PFS ermöglicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der 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 einem r/r FL	1.464 [858 – 2.071]
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)

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 einem r/r FL	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Mindestens beträchtlich (Hinweis)	1.464 [858 – 2.071]
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	113.133,95 € – 113.134,14 €
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 beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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	Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	23.511,63 € – 23.511,83 €
		Bendamustin + Obinutuzumab ^b		1. Jahr 37.843,04 € Folgejahr(e) 16.263,42 €
		Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^b		120.318,31 € – 120.318,51 €

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Epcoritamab ^c		<i>1. Jahr</i> 124.007,13 € – 124.007,33 € <i>Folgejahr(e)</i> 63.787,10 €
		Mosunetuzumab ^c		75.679,34 € – 142.881,46 €
		Tisagenlecleucel ^c		240.082,96 €
		Lisocabtagen-maraleucel ^c		225.931,50 €
		Axicabtagen-Ciloleucel ^d		226.724,43 €
		Zanubrutinib + Obinutuzumab ^c		<i>1. Jahr</i> 97.012,40 € <i>Folgejahr(e)</i> 82.906,95 €
		Odronextamab ^c		<i>1. Jahr</i> 187.512,17 € – 189.821,94 € <i>Folgejahr(e)</i> 100.082,06 € – 200.933,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie c: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien d: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien FL: Follikuläres Lymphom; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär				

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)

Epcoritamab darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Epcoritamab wird subkutan angewendet. Es sollte mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von acht Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Epcoritamab ist entsprechend dem in Tabelle 1-13 beschriebenen Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen über insgesamt 12 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt, zu verabreichen.

Tabelle 1-13: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Epcoritamab in Kombination mit R² 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 4 Wochen	Zyklus 4 - 12	1	48 mg

FL: Follikuläres Lymphom; R²: Lenalidomid + Rituximab

Epcoritamab ist in Kombination mit Lenalidomid 20 mg oral einmal täglich (von Tag 1 bis Tag 21) in Zyklus 1 - 12 und Rituximab 375 mg/m² intravenös wöchentlich in Zyklus 1 (an Tag 1, 8, 15 und 22) sowie alle 4 Wochen in Zyklus 2 - 5 (an Tag 1) zu verabreichen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Epcoritamab-Prämedikation

Zyklus	Prämedikation erforderlich	Prämedikation ^a	Verabreichung
Zyklus 1	Alle Patienten	Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Dexamethason ist das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe^c	30 - 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab - und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1
		- Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent - Paracetamol (650 - 1.000 mg oral)	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 ^b aufgetreten ist	Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Dexamethason ist das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe^c	30 - 120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3^b - und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt
a: Die für die Kombinationspräparate verwendete Prämedikation kann nach Ermessen des behandelnden Arztes auch als Prämedikation für Epcoritamab dienen, sofern die verabreichten Dosen mindestens äquivalent sind. b: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen. c: Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01 CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom			

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und Herpes-Virus-Infektionen wird während der Behandlung mit Epcoritamab dringend empfohlen. Epcoritamab sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (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.

Im Falle von febriler Neutropenie und rekurrenter Neutropenie Grad ≥ 3 ist die Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) in Betracht zu ziehen. Spezifische Anweisungen zu Dosisanpassungen bei Neutropenie sind der Fachinformation zu Lenalidomid zu entnehmen. Empfehlungen zur Bestimmung der Immunglobulinspiegel sind der Fachinformation zu Rituximab zu entnehmen.

Empfehlungen zu Dosisanpassungen sind bei Verdacht auf ein CRS oder ein ICANS gemäß Fachinformation umzusetzen. Bei versäumter oder verzögerter Anwendung ist den Angaben in der Fachinformation zu folgen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz oder Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Kindern unter 18 Jahren ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bisher noch nicht erwiesen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind zu beachten beim Auftreten eines CRS, eines ICANS, von schwerwiegenden Infektionen, eines Tumorlysesyndroms (TLS), einer Tumor-Flare-Reaktion und bei CD20-negativen Erkrankungen. 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. Während der Behandlung mit Epcoritamab dürfen Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe nicht verabreicht werden. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Es bestehen Gegenanzeigen bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. 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.

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden. Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.