

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Bispezifischer Antikörper Epcoritamab.....	8
Abbildung 2: Struktur, Bindung und Wirkmechanismus von Epcoritamab	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige Zellzytotoxizität (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity)
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
EU-Dossier	Europäisches Dossier 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.
Fc-Fragment	Kristallisierbares Fragment (Crystallizable Fragment)
FL	Follikuläres Lymphom
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, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HLA	Humane Leukozyten-Antigen-Moleküle
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen (Natural Killer Cells)
PZN	Pharmazentralnummer
R ²	Lenalidomid und Rituximab
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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.

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 PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19293625	EU/1/23/1759/001	TEPKINLY 4 mg/0,8 ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche
18468206	EU/1/23/1759/002	48 mg Injektionslösung	1 Durchstechflasche
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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Wirkmechanismus von bispezifischen Antikörpern - Epcoritamab

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 somit an zwei unterschiedliche Antigene, bei welchen es sich 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. Daher bergen bispezifische Antikörper 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 follikulären Lymphom (FL) der Fall.

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 mithilfe eines patentierten Verfahrens (Duobody-Technologie) durch einen kontrollierten Austausch der Fab-Fragmente (Region des Antikörpers, die an ein Antigen bindet) erzeugt. Bei dieser Technik bleibt die natürliche Immunglobulin G1-Struktur erhalten. Diese Struktur ermöglicht eine lange Halbwertszeit von Epcoritamab, die weit über der Halbwertszeit konventioneller bispezifischer Antikörper (wie z. B. Blinatumomab) liegt (3, 4).

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, die an einen Fc-Rezeptor bindet) wurde 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. Epcoritamab wirkt maßgeblich über die Bindung an CD20 auf malignen B-Zellen und CD3 auf zytotoxischen T-Zellen.

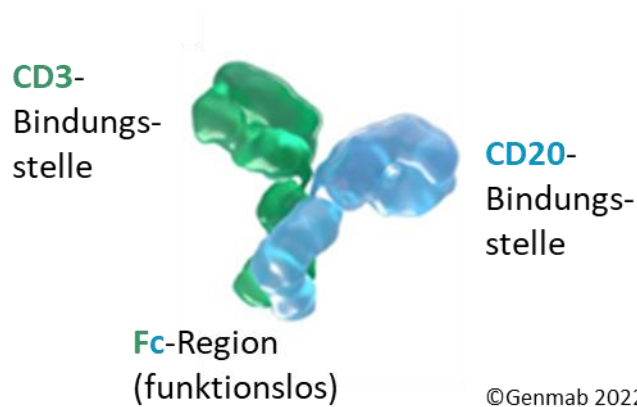


Abbildung 1: Bispezifischer Antikörper Epcoritamab

CD: Cluster of Differentiation; Fc: Kristallisierbares Fragment

CD20 ist ein therapeutisches Zielmolekül, dessen Expression charakteristisch für die malignen Zellen von B-Zell-Lymphomen ist (3). Es wird neben dem FL beispielsweise auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie, dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und dem Mantelzell-Lymphom exprimiert (5, 6), 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 (7), bleibt CD20 selbst bei unter CD20-Tumorthapien rezidierten oder refraktären Lymphomen ein wichtiger Angriffspunkt für die Tumorthapie in den Folgelinien. Für Epcoritamab wurde in präklinischen Studien gezeigt, dass eine Antitumoraktivität ebenfalls nach vorheriger Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper gegeben ist (8). Obwohl die Verringerung der CD20-Expression einer der möglichen Resistenzmechanismen gegen monoklonale anti-CD20-Antikörper ist (7), zeigte Epcoritamab in präklinischen Studien selbst bei stark reduzierter CD20-Expression auf der Zelloberfläche von malignen B-Zellen eine hohe Antitumoraktivität (3, 8).

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

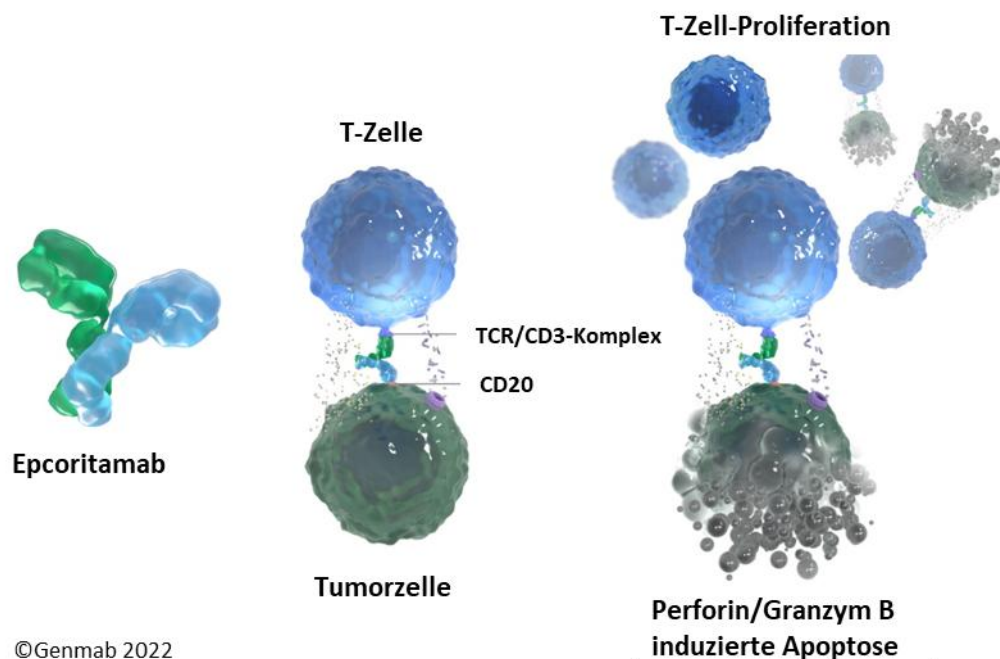


Abbildung 2: Struktur, Bindung und Wirkmechanismus von Epcoritamab

CD: Cluster of Differentiation; TCR: T-Zell-Rezeptor

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 (HLA) 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 Antigen präsentierenden Zelle) (9). 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 zur 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.

Rationale für die Kombination von Epcoritamab mit Lenalidomid und Rituximab (R²)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Epcoritamab mit Lenalidomid und Rituximab (R²) kombiniert. R² wird in Leitlinien zur Rezidivtherapie empfohlen, ist fester Bestandteil der deutschen Versorgungsrealität und derzeitiger Therapiestandard in der Rezidivtherapie des FL (10-12). Bei Rituximab handelt es sich um einen gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper, wohingegen Lenalidomid ein Wirkstoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren ist (13, 14).

Die gute Wirksamkeit der R²-Therapie konnte durch die Zugabe von Epcoritamab im Vergleich zu R² allein nochmals signifikant verbessert werden (15). Die gesteigerte Wirksamkeit der Kombinationstherapie lässt sich nicht allein durch den weiteren Wirkstoff in einer Triplet- gegenüber einer Doublet-Therapie erklären, sondern beruht zusätzlich auf mechanistischen Rationalen:

- 1) Die antineoplastische Wirkung von Rituximab und Epcoritamab, die beide an CD20 binden, beruht auf unterschiedlichen Wirkmechanismen. Epcoritamab wirkt über seine T-Zell-vermittelte Toxizität, wohingegen der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab T-Zell unabhängig wirkt, z. B.
 - Über die Aktivierung des Komplementsystems (Complement-Dependent Cytotoxicity; CDC)
 - Durch die Rekrutierung von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) im Rahmen der antikörperabhängigen Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity; ADCC)
 - Über die Aktivierung von Makrophagen
- 2) Die mechanistische Begründung für die Kombination von Epcoritamab mit Lenalidomid wird auch durch neue präklinische Erkenntnisse gestützt. Lenalidomid aktiviert und verstärkt die Proliferation von T-Zellen und NK-Zellen und kann daher die T-Zell-vermittelte Zytotoxizität von Epcoritamab um eine ADCC-vermittelte Antitumoraktivität ergänzen. In Übereinstimmung mit dieser Prämisse führte die Zugabe von Epcoritamab zu mit Lenalidomid vorbehandelten T-Zellen zur verstärkten Aktivierung der T-Zellen und zu einer verstärkten Epcoritamab-vermittelten Abtötung (16).
- 3) Kombinationsstudien von Epcoritamab und Rituximab zeigten, dass die Präsenz von klinisch relevanten Dosen Rituximab einen minimalen Einfluss auf den T-Zell-vermittelten Antitumoreffekt von Epcoritamab hat (17).

In der für die vorliegende Zulassungserweiterung pivotalen Phase-III-Studie EPCORE FL-1 (NCT05409066) zeigte die Zugabe von Epcoritamab zur R²-Therapie deutlich verbesserte Wirksamkeit gegenüber R². Die Studiendaten bestätigen, dass die Kombination zu tiefem und langem Ansprechen führt, welches sich in deutlich verbessertem progressionsfreiem Überleben und einem positiven Trend im Gesamtüberleben übersetzt, bei akzeptablem und gut handhabbarem Sicherheitsprofil (siehe Modul 4 A).

Zusammenfassend bietet Epcoritamab + R² eine innovative Kombinationstherapie, die auf der Stärkung der körpereigenen Immunantwort gegen die malignen Tumorzellen beruht. Mit Epcoritamab + R² steht somit im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten, bei denen durch eine etablierte Therapie bisher keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte und für die nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht (Modul 3 A, Abschnitt 3.2), eine neue, hochwirksame Therapieoption zur Verfügung.

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 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	02. Juli 2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ FL: Follikuläres Lymphom			

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

Die Informationen wurden der Fachinformation von Epcoritamab entnommen (18).

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 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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; 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 (18).

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden

Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):418-34. DOI: 10.1038/s41571-020-0347-5
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. DOI: 10.1038/s41573-019-0028-1
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. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102625
4. Bezombes C, Perez-Galan P. Immunotherapies in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(14). DOI: 10.3390/cancers13143625
5. 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. DOI: 10.4049/jimmunol.1202588
6. 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. DOI: 10.4172/1948-5956.1000373
7. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol.* 2018;182(1):29-45. DOI: 10.1111/bjh.15232
8. 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. DOI: 10.1038/s41408-021-00430-6
9. Dustin ML. The immunological synapse. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(11):1023-33. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0161
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand Juli. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.05.2026]
11. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2025;36(11):1263-84. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.07.014
12. Eyre TA, Martins Branco D, Jerkeman M. ESMO Lymphomas Living Guideline v1.0 - Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma v1.1 February 2026. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/follicular-lymphoma-fl/follicular-lymphoma-disease-management/relapsed-refractory-follicular-lymphoma>. [Zugriff am: 15.05.2026]

13. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand der Information: März 2024.
14. Reddy Holding GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Itruxredi. Stand der Information: Juli 2025.
15. Falchi L, Nijland M, Huang H, Linton KM, Seymour JF, Tao R, et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2026;407(10524):161-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02360-8
16. Chiu CW, Hiemstra IH, ten Hagen W, Snijdwint-Nkairi R, de Jong B, Oliveri RS, et al. Abstract 1574: Preclinical evaluation of epcoritamab combined with standard of care therapies for the treatment of B-cell lymphomas. *Cancer Research*. 2021;81.
17. Dandamudi DB, Konieczna IM, Calabrese KM, Wielgos-Bonvallet M, Kweekel C, Gresnigt-van den Heuvel E, et al. Combinability of epcoritamab CD20-targeting T-cell engager and CD20 antibody-targeted therapies in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(9):1688-99. DOI: 10.1080/10428194.2025.2504719
18. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.