

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: 05.10.2023

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.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

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	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte	11
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).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Dosierungsschema	22
Tabelle 1-14: Epcoritamab-Vormedikation	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRR	Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
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)
EG	Europäische Gemeinschaft
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
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	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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.

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:	(noch nicht zugewiesen)
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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht zutreffend		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Bei Epcoritamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Für Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt und es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer ZVT.

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. Ergänzend werden die Ergebnisse der unterstützenden Phase-I/II-Studie GCT3013-04, welche ausschließlich Patienten aus dem japanischen Versorgungskontext einschließt, zur Beschreibung des medizinischen Nutzens herangezogen.

Da es sich bei Epcoritamab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist keine ZVT zu bestimmen. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Epcoritamab gelten bereits durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Tabelle 1-7: Übersicht patientenrelevanter Endpunkte

Endpunkt ^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI] ^b / MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS (Monate)^c		
GCT3013-01	77/139 (55,4) 19,4 [11,7; 27,7]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-04	22/36 (61,1) 14,9 [8,4; NR]	
Morbidität		
PFS (Monate)		
GCT3013-01	94/139 (67,6) 4,4 [3,0; 8,8]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-04	27/36 (75,0) 4,1 [1,2; 14,8]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen		
<i>ORR/TTR^d (Monate)</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	86/139 (61,9) 1,7 (0,96)	
GCT3013-04	20/36 (55,6) 1,4 (0,31)	
<i>DOR (Monate)</i>		
GCT3013-01	45/86 (52,3) 17,3 [9,7; 26,5]	
GCT3013-04	11/20 (55,0) 15,2 [4,2; NR]	
Komplettes Ansprechen		
<i>CR/TCR^d (Monate)</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	56/139 (40,3) 4,0 (4,06)	
GCT3013-04	17/36 (47,2) 2,9 (1,80)	
<i>DoCR (Monate)</i>		
GCT3013-01	19/56 (33,9) 25,1 [20,8; NR]	
GCT3013-04	8/17 (47,1) 15,1 [2,7; NR]	
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS^e		
GCT3013-01	16,6 (22,83)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-04	Nicht erhoben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Lym		
<i>FACT-Lym (Gesamt)</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	10,3 (20,74)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-LymS</i>		
GCT3013-01	5,7 (7,73)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-G</i>		
GCT3013-01	4,6 (15,53)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI]^b/ MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
GCT3013-04	Nicht erhoben	
<i>FACT-Lym TOI</i>		
GCT3013-01	8,5 (15,52)	
GCT3013-04	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse		
<i>UE jeglichen Grades</i>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
GCT3013-01	138/139 (99,3)	
GCT3013-04	36/36 (100)	
<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	96/139 (69,1)	
GCT3013-04	30/36 (83,3)	
<i>SUE</i>		
GCT3013-01	95/139 (68,3)	
GCT3013-04	17/36 (47,2)	
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>		
GCT3013-01	22/139 (15,8)	
GCT3013-04	5/36 (13,9)	
<i>UESI: CRS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	5/139 (3,6)	
GCT3013-04	3/36 (8,3)	
<i>UESI: ICANS CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	1/139 (0,7)	
GCT3013-04	0/36 (0,0)	
<i>UESI: CTL5 CTCAE-Grad ≥ 3</i>		
GCT3013-01	2/139 (1,4)	
GCT3013-04	0/36 (0,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a Studie	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median [95 %-KI] ^{b/} MW (STD)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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: Die Beobachtungsdauer für OS betrug im Median 25,5 Monate (GCT3013-01) bzw. 22,1 Monate (GCT3013-04).</p> <p>d: Da TTR sowie TTCR deskriptiv ausgewertet wurden, wird hier MW (STD) der Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit Ansprechen in der jeweiligen Kategorie dargestellt.</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 Tumorsyndrom; DoCR: Dauer des kompletten Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrage; 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

In der Studie GCT3013-01 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse zum dargestellten Datenschnitt bei 55,4 % und das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 19,4 Monate. In der Studie GCT3013-04 lag der Anteil der beobachteten Ereignisse bei 61,1 % und das mediane OS bei 14,9 Monaten.

Morbidität

Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) lag in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 bei 4,4 Monaten bzw. 4,1 Monaten.

Unter Epcoritamab zeigte sich in den vorliegenden Studien eine Gesamtansprechrage (Overall Response Rate, ORR) von 61,9 % bzw. 55,6 %, mit einer Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) im Median von 17,3 und 15,2 Monaten. 40,3 % bzw. 47,2 % der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate andauerte (Dauer des CR, Duration of Complete Response, DoCR). Die Zeit bis zum Erreichen eines CR betrug im Mittel 4 bzw. 2,9 Monate.

In der Studie GCT3013-01 wurde unter der Behandlung mit Epcoritamab eine stetige Verbesserung im Gesundheitszustand der Patienten (ermittelt über den European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale [EQ-5D-VAS]) beobachtet. So betrug die mittlere Veränderung zum Zyklus 9 gegenüber Baseline 16,6 Punkte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) zeigte in der Studie GCT3013-01 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 in den betrachteten Studien das Sicherheitsprofil von Epcoritamab (Patienten mit unerwünschtem Ereignis [UE], UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , schwerwiegendem UE [SUE] und Behandlungsabbruch wegen UE) konsistent mit den bekannten Risiken dieser Wirkstoffklasse. Bei der spezifischen Verträglichkeit (UE von speziellem Interesse [UESI]) zeigte sich, dass 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 in den Studien 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)

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 und der unterstützenden Studie GCT3013-04 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 % bzw. 80,6 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär) und bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (58,3 % bzw. 55,6 %) hat die Erkrankung bereits nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär). Zudem hatten 38,1 % der Patienten in der GCT3013-01 eine vorherige chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war.

In dieser schwer zu behandelnden, multipel rezidivierenden oder refraktären (r/r) Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 ein medianes OS von 19,4 Monaten und in der unterstützenden Studie GCT3013-04 ein medianes OS von 14,9 Monaten gezeigt. Die lange mediane Überlebensdauer mit Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit einem r/r diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) von extrem großer Bedeutung. In der Versorgung zeigte sich für dieses Patientenkollektiv unter Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)- und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)-Behandlung ein OS von im Median ca. 6 – 9 Monaten und unter CAR-T-Zelltherapien von ca. 12 – 19,3 Monaten.

Unter Epcoritamab wurden in den vorliegenden Studien hohe Ansprechraten von 61,9 % (GCT3013-01) bzw. 55,6 % (GCT3013-04) erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 bzw. 15,2 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten in den Studien zeigten ein CR, welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (4 bzw. 2,9 Monate) erreicht wurde. In der Versorgung zeigten sich nach zwei Vortherapien unter Pola-BR- oder Tafa-Len-Behandlung komplette Ansprechraten (Complete Response Rate, CRR) von 10 – 17 % und unter Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien von ca. 37 – 56 %.

Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab übertrugen sich in der Zulassungsstudie in ein für die betrachtete Patientenpopulation langes medianes Überleben von 19,4 Monaten.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS und FACT-Lym zeigte sich unter Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie GCT3013-01.

Neben der guten Wirksamkeit zeigt Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. In den betrachteten Studien kam es nur zu einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Insbesondere bei dem UESI Zytokin-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) zeigten sich mit 3,6 % bzw. 8,3 % 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 wenig zeitaufwendigen, 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 somit für Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine neue 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 % bzw. 47,2 % der Patienten ein CR erreicht. Dieses hohe Ansprechen überträgt sich in ein langes medianes OS (in der Zulassungsstudie 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 Epcoritamab mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit.

Insgesamt ergibt sich für Epcoritamab ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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. Unter den in diesem Indikationsgebiet in der Versorgung häufig eingesetzten Chemo-Immuntherapien, wie beispielsweise Pola-BR oder Tafa-Len, liegt für dieses Patientenkollektiv das mediane OS bei 6 – 9 Monaten. Für diese Patienten besteht somit 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 des DLBCL existiert kein einheitlicher 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 durch eine Reihe von Faktoren limitiert. Deshalb besteht trotz der Neuzulassungen in letzter Zeit weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen.

Derzeit in der Versorgung verfügbare Therapien zeigen mediane Überlebensdauern von ca. 6 – 9 Monaten unter Pola-BR bzw. Tafa-Len und von ca. 12 – 19,3 Monaten unter CAR-T-Zelltherapien. Als im vorliegenden Anwendungsgebiet erster subkutan verabreichter bispezifischer Antikörper erreicht Epcoritamab als Monotherapie in der Zulassungsstudie ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

medianes Überleben von 19,4 Monaten. Mehr als 40 % der Patienten in den Studien zeigten ein CR, welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate anhielt. Derzeit in der Versorgung gängige Therapien zeigen nach zwei Vortherapien CRR von 10 – 17 % unter Behandlung mit Pola-BR oder Tafa-Len und von ca. 37 – 56 % unter CAR-T-Behandlung.

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit der besonders wenig zeitaufwendigen, subkutanen Verabreichung führte insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Epcoritamab.

Epcoritamab bietet einen hocheffektiven Wirkmechanismus, der auf der T-Zell-vermittelten Elimination maligner B-Zellen beruht. Mit der Zulassung von Epcoritamab steht im vorliegenden Anwendungsgebiet für schwerkranke, mehrfach vorbehandelte Patienten mit DLBCL eine neue, vielversprechende, Chemotherapie-freie Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit, einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil und einer optimierten Applikationsform (subkutane Gabe) zur Verfügung.

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	992 (661 – 1.322)
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 nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	992 (661 – 1.322)
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
		198.391,71 €
		Folgejahr(e)
		97.862,18 €
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)

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			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				

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 Schema in 28-tägigen Zyklen, wie in Tabelle 1-13 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 1-13: Dosierungsschema

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.

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	Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 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	Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 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 3a • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS des Grads 2 oder höher auftritt.
<p>a: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen. 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. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure-senkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufgeklärt und angewiesen werden, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten.

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

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

Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 3 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 4 der Fachinformation einzuhalten.

Bei anderen Nebenwirkungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen in Tabelle 5 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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines CRS auf, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Pyrexie, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, bestanden in 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. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Tabelle 3 der Fachinformation). Die Patienten müssen über die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen.

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom

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

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

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen.

Schwerwiegende Infektionen

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Tepkinly behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativer 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 Tepkinly sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

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

Immunisierung

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen

Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

Überdosierung

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