

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Epcoritamab (Tepkinly®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.10.2023

# Inhaltsverzeichnis

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

**Tabellenverzeichnis**

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

## Abbildungsverzeichnis

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

**Abkürzungsverzeichnis**

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

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Epcoritamab
<b>Handelsname:</b>	Tepkinly®
<b>ATC-Code:</b>	(noch nicht zugewiesen)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18468235	EU/1/23/1759/001	4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	1 Durchstechflasche
18468206	EU/1/23/1759/002	48 mg/0,8 ml 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.*

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

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

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

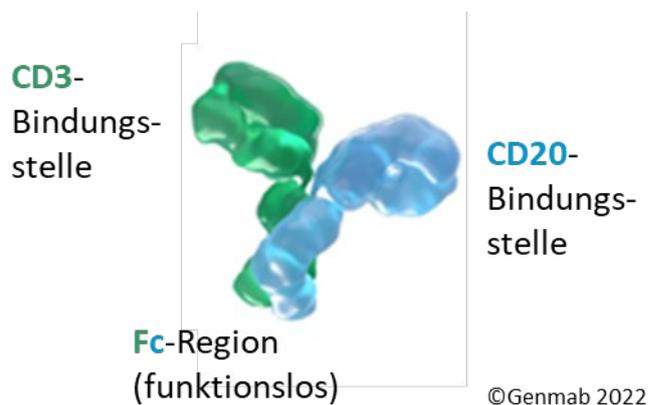


Abbildung 1: Bispezifischer Antikörper Epcoritamab

CD: Cluster of Differentiation; Fc: Kristallisierbares Fragment

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

CD20-Expression auf der Zelloberfläche von malignen B-Zellen eine hohe Antitumoraktivität [3, 9].

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

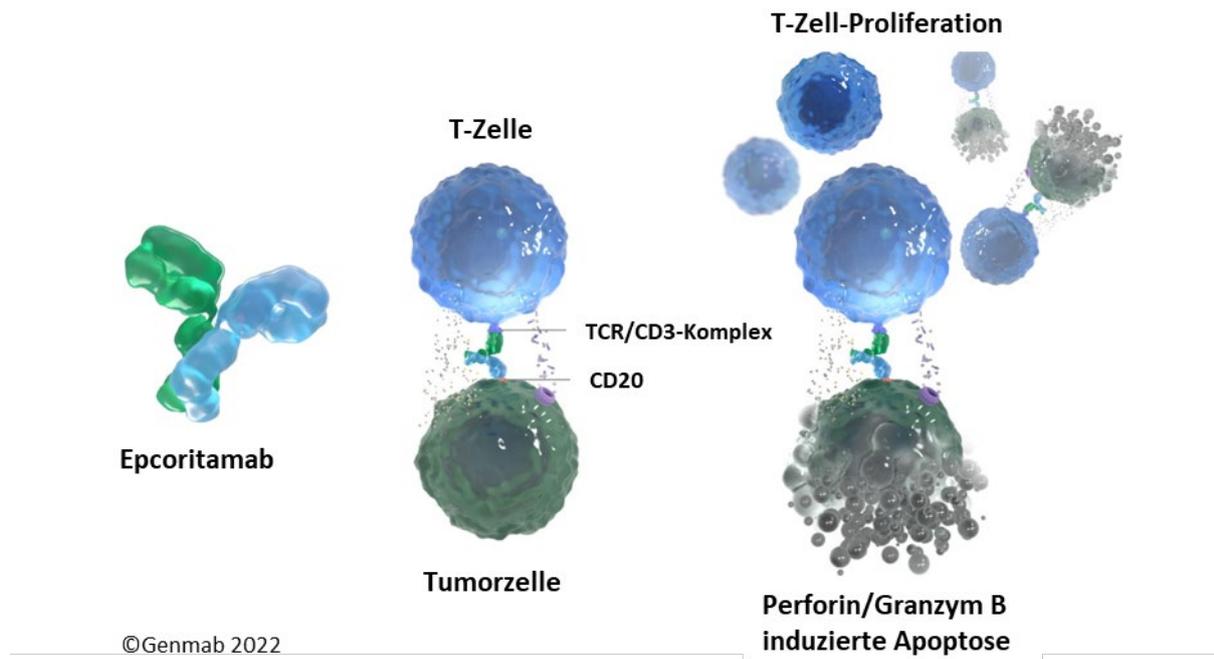


Abbildung 2: Struktur, Bindung und Wirkmechanismus von Epcoritamab

CD: Cluster of Differentiation; TCR: T-Zellrezeptor

Durch die gleichzeitige Bindung von Epcoritamab an CD20 auf der B-Zelle und an CD3 auf der T-Zelle bildet sich 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) [10]. Die Bindung von Epcoritamab an CD20 und CD3 führt zu einer Freisetzung von Vesikeln mit Granzym B/Perforin durch die T-Zelle [4]. Dabei führt Perforin zu Porenbildung in der Membran der B-Zellen. Die Serinprotease Granzym B kann nun in die maligne B-Zelle eindringen, was zu Aktivierung zelleigener Caspasen führt. Über die Aktivierung von Caspasen wird in der malignen B-Zelle der Apoptose-Prozess ausgelöst, welcher zum kontrollierten Zelltod führt [3]. Epcoritamab führt somit unter Ausnutzung körpereigener immunologischer Prozesse zur spezifischen Abtötung maligner B-Zellen.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

In der die Zulassung begründenden Phase-I/II-Studie GCT3013-01 wurde während der Dosisfindung die optimale Dosierung von 48 mg nach erfolgter Aufdosierung festgelegt. Mit dieser Dosierung wurde während der Expansionsphase in einer schwer zu behandelnden, multipel rezidivierenden oder refraktären (r/r) Patientenpopulation unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 ein medianes Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 19,4 Monaten und in der die Zulassung unterstützenden Studie GCT3013-04 ein medianes OS von 14,9 Monaten gezeigt. Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung (Modul 4 A).

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 komplettes Ansprechen, welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (4 bzw. 2,9 Monate) erreicht wurde (Modul 4 A).

Neben der guten Wirksamkeit zeigt Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit einer besonders wenig zeitaufwendigen, subkutanen Verabreichung führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei guter Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Modul 4 A).

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

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

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

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

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

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):418-34.
2. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren P. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(8):585-608.
3. Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, Schuurhuis DH, Meesters J, Beltran Hernandez I, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine.* 2020;52:102625.
4. Bezombes C, Perez-Galan P. Immunotherapies in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(14).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. AbbVie Inc. (AbbVie). Epcoritamab. Annex 5.23 Evidence of New Active Substance. 2022.
6. Rafiq S, Butchar JP, Cheney C, Mo X, Trotta R, Caligiuri M, et al. Comparative assessment of clinically utilized CD20-directed antibodies in chronic lymphocytic leukemia cells reveals divergent NK cell, monocyte, and macrophage properties. *J Immunol.* 2013;190(6):2702-11.
7. Singh V, Gupta D, Almasan A. Development of Novel Anti-Cd20 Monoclonal Antibodies and Modulation in Cd20 Levels on Cell Surface: Looking to Improve Immunotherapy Response. *J Cancer Sci Ther.* 2015;7(11):347-58.
8. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol.* 2018;182(1):29-45.
9. van der Horst HJ, de Jonge AV, Hiemstra IH, Gelderloos AT, Berry D, Hijmering NJ, et al. Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):38.
10. Dustin ML. The immunological synapse. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(11):1023-33.
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.