

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

5. Februar 2024

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Epcoritamab**

**veröffentlicht am 15. Januar 2024  
Vorgangsnummer 2023-10-15-D-980  
IQWiG Bericht Nr. 1698**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Epcoritamab (Tepkinly®)
  - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - 4.2. Studien
  - 4.3. Endpunkte
    - 4.3.1. Mortalität
    - 4.3.2. Morbidität
      - 4.3.2.1. Ereignisfreies Überleben
      - 4.3.2.2. Remissionsrate
      - 4.3.2.3. Lebensqualität
      - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
  - 4.4. Bericht des G-BA
  - 4.5. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Mit dem Verfahren zu Epcoritamab (Tepkinly®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird ein weiteres, neues Arzneimittel für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit aggressiven B-Zell-Lymphomen bewertet. Epcoritamab ist zugelassen zur Therapie des DLBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien ist eine Behandlung nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der aktuellen Neuzulassungen wirksamer Arzneimittel.
- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der Phase-I/II-Studie GCT3013-01 vor. Aus der Gesamtstudie wurde im Dossier eine Kohorte von 139 zulassungskonformen Pat. ausgewertet.
- Epcoritamab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 40,3%, einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,4 Monaten und einer Überlebensrate von 45,0% nach 24 Monaten.
- Die meisten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren hämatologisch. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei in der Gesamtstudie bei 49,7% der Pat. dokumentiert, neurologische Ereignisse bei 6,4% der Pat. auf.
- Die Berechnung der Patientenzahlen im IQWiG Bericht weicht stark von der Berechnung im Verfahren zu Glofitamab ab. Der Unterschied ist schwer nachvollziehbar.

Epcoritamab ist ein weiterer bispezifischer Antikörper für die Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

## 2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

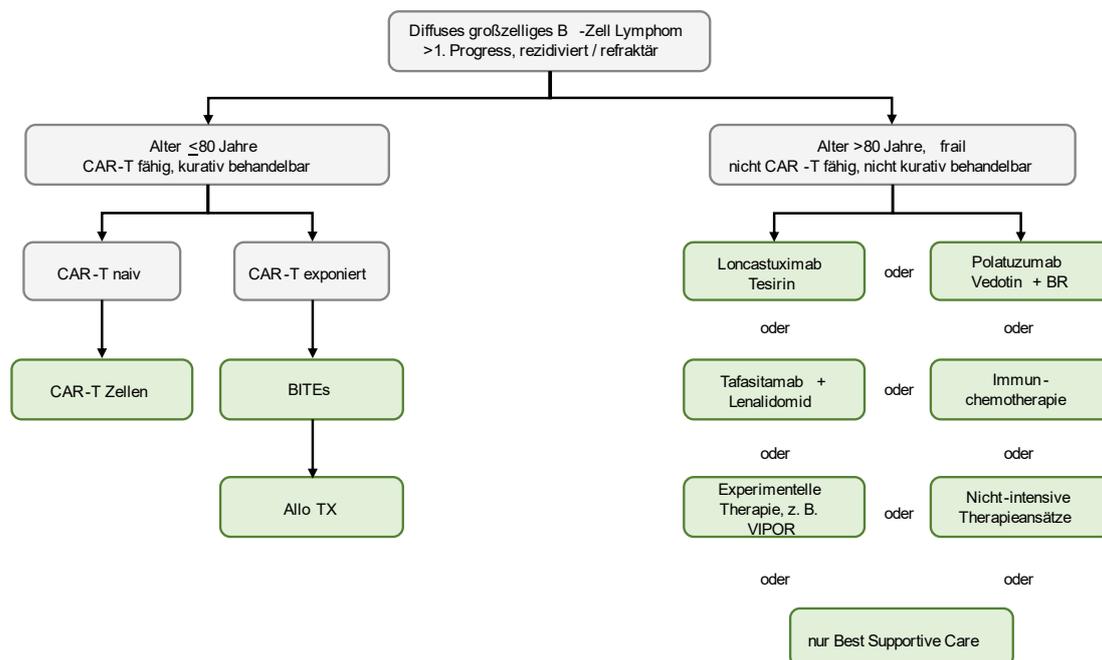
In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:

- DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS)
- DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit *MYC* und *BCL2* Rearrangement.

## 3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. Bisherige, kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Die Therapieoptionen sind graphisch in der Abbildung dargestellt [1]:

## Therapie des DLBCL nach 2 vorherigen Behandlungslinien



Epcoritamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er bindet gleichzeitig an zwei Epitope auf B- und T-Zellen. Epcoritamab wurde mit Hilfe der sog. Duobody-Technologie durch einen Austausch der Fab-Fragmente generiert. Die natürliche Immunglobulin G1-Struktur ist erhalten und ermöglicht eine lange Halbwertszeit. Das Applikationsschema ist:

Zyklus 1	Tag 1	0,16 mg
	Tag 8	0,80 mg
	Tag 15	48 mg
	Tag 22	48 mg
Zyklus 2 und 3	Tag 1, 8, 15, 22	48 mg
Zyklus 4 – 9	Tag 1, 15	48 mg
Ab Zyklus 10	Tag 1	48 mg

Daten zur Wirksamkeit von Epcoritamab beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Epcoritamab beim rezidierten / refraktären DLBCL**

Studie / Register	Patientengruppe	Kon- trolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CRR <sup>2</sup>	ORR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup>	ÜL <sup>5</sup>
GCT3013-01, Thieblemont 2023 [4]	DLBCL <sup>6</sup> , HGBCL, FL Grad 3, PMBCL, LBCL	-	Epcoritamab	157	38,9 <sup>7</sup>	63,1	4,4	n. e.

<b>GCT3013-01, Dossier</b>	<b>DLBCL</b>	-	<b>Epcoritamab</b>	<b>139</b>	<b>40,3</b>	<b>61,9</b>	<b>4,4</b>	<b>19,4</b>
<b>GCT3013-04, Dossier</b>	<b>DLBCL, FL Grad 3 asiatische Pat.</b>	-	<b>Epcoritamab</b>	<b>36</b>	<b>47,2</b>	<b>55,6</b>	<b>4,1</b>	<b>14,9</b>

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; <sup>3</sup> ORR – Ansprechrate, in %; <sup>4</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> DLBCL – diffuse large cell B cell lymphoma, HGBCL – High Grade B Cell Lymphoma, PMBCL – Primary Mediastinal B Cell Lymphoma, FL – Follicular Lymphoma Grade 3, LGBL – Large B Cell Lymphoma; <sup>7</sup> **Ergebnis für neue Therapie**;

Epcoritamab wurde im Mai 2023 von der FDA, im September 2023 für die EU zugelassen.

#### **4. Dossier und Bewertung von Epcoritamab**

##### **4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese beinhaltet:

- CAR-T-Zellen, wenn nicht vorher eingesetzt
- Autologe oder allogene Stammzelltransplantation
- Loncastuximab Tesirin
- Tafasitamab + Lenalidomid
- Polatumumab Vedotin + Bendamustin / Rituximab
- Glofitamab
- Immunchemotherapie, z. B. Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab (R-GemOx)
- nicht-intensive Therapieansätze,

jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.

##### **4.2. Studien**

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie GCT 3013-01. In diese Studie wurden Pat. mit großzelligen Lymphomen nach mindestens 2 Therapielinien aufgenommen. Das Dossier ist beschränkt auf die zulassungskonforme Patientenpopulation.

Primärer Endpunkt der Expansionsphase war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf den Datenschnitten vom 31. Januar 2022, 30. Juni 2022, 18. November 2022 und 21. April 2023. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

Ergänzend sind die Daten der Studie GCT 3013-04 mit asiatischen Pat. oder Pat. mit japanischer Ethnie aufgeführt.

##### **4.3. Endpunkte**

###### **4.3.1. Mortalität**

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die mediane Überlebenszeit lag bei 19,4 Monaten.

Die Überlebensrate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation betrug nach 24 Monaten 45,0 Monate. Die Kaplan-Meier-Kurve flacht nach etwa 15 Monaten ab.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Epcoritamab führte zu einem medianen, progressionsfreien Überleben von 4,4 Monaten. Die PFÜ-Rate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation lag nach 12 Monaten bei 39,7 %, nach 24 Monaten bei 26,8 %.

##### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer**

Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag in der Kohorte des Dossiers bei 40,3%. Im Gesamtkollektiv der publizierten Studie betrug die Rate 38,9%.

Die gesamte Ansprechrate lag in der zulassungskonformen Rate des Dossiers bei 61,9%.

##### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen FACT-Lym, FACT-LymS, FACT-G und FACT-Lym TOI erhoben. Dabei zeigte sich im intraindividuellen Vergleich mit der Baseline eine stetige Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.

##### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Epcoritamab in der Gesamtstudie bei 61,1%, in der zulassungskonformen Population bei 66,2%. Die tabellarische Übersicht aus der Gesamtstudie ist in Abbildung 1 dargestellt [4].

**TABLE 3.** Treatment-Emergent AEs by Worst Grade During the Treatment Period in Patients With LBCL

Patient	Any Grade (N = 157), No. (%)	Grade $\geq$ 3 (N = 157), No. (%)
Any AE	156 (99.4)	96 (61.1)
Any treatment-related AE	130 (82.8)	42 (26.8)
SAE	89 (56.7)	—
Serious treatment-related AE	55 (35.0)	—
Treatment-emergent AE leading to treatment discontinuation	12 (7.6)	11 (7.0)
Treatment-emergent AE in $\geq$ 10% of patients <sup>a</sup>		
CRS	78 (49.7)	4 (2.5)
Pyrexia <sup>b</sup>	37 (23.6)	0
Fatigue	36 (22.9)	3 (1.9)
Neutropenia	34 (21.7)	23 (14.6)
Diarrhea	32 (20.4)	0
Nausea	31 (19.7)	2 (1.3)
Injection site reaction	31 (19.7)	0
Anemia	28 (17.8)	16 (10.2)
Abdominal pain	22 (14.0)	3 (1.9)
Thrombocytopenia	21 (13.4)	9 (5.7)
Headache	21 (13.4)	1 (0.6)
Constipation	20 (12.7)	0
Decreased appetite	19 (12.1)	1 (0.6)
Vomiting	19 (12.1)	1 (0.6)
Peripheral edema	17 (10.8)	0
Back pain	16 (10.2)	1 (0.6)
AEs of special interest		
CRS <sup>c</sup>	78 (49.7)	4 (2.5)
ICANS <sup>d</sup>	10 (6.4)	1 (0.6)
Clinical tumor lysis syndrome	2 (1.3)	2 (1.3)

NOTE. Data cutoff: January 31, 2022.

Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; LBCL, large B-cell lymphoma; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event.

<sup>a</sup>Classified using MedDRA version 24.1. CRS events and ICANS events were graded per Lee et al<sup>10</sup>; clinical tumor lysis syndrome was graded per Cairo-Bishop criteria.<sup>11</sup> All other events were graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

<sup>b</sup>Pyrexia not considered CRS by the investigator.

<sup>c</sup>Twenty-four patients had CRS that was a maximum of grade 2 in severity; of these, 19 patients had hypotension, including six with concurrent hypoxia and 13 without concurrent hypoxia, and did not receive vasopressor treatment.

<sup>d</sup>One fatal case of ICANS was reported.

In der Gesamtzulassungsstudie waren die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 Neutropenie (14,6%), Anämie (10,2%) und Thrombozytopenie (5,7%). Ein Zytokin-Release-Syndrom wurde bei 49,7% in der Primärpublikation beschrieben, bei 2,5% im Grad  $\geq$ 3. Ein ICANS trat bei 6,4% der Pat. auf.

In der zulassungskonformen Population wurde die Therapie bei 10,8% der Pat. aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.

#### 4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.

#### 4. 5. Bericht des IQWiG

Die Zahl der Pat. in Deutschland wird auf 661–1.322/Jahr geschätzt. Sie liegt deutlich unterhalb der Schätzung für Glofitamab in derselben Indikation.

## 5. Kombinationstherapie

Epcoritamab wird als Monotherapie eingesetzt.

## 6. Diskussion

Mit Epcoritamab steht jetzt nach der Zulassung von Glofitamab ein weiterer, bispezifischer Antikörper beim rezidivierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zur Verfügung. Im Kontext der weiteren Zulassungen neuer Arzneimittel beim DLBCL sind folgende Aspekte zu diskutieren:

### Endpunkte

Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine explorative Phase I/II-Studie angemessen. Für die Pat. ist das Erreichen einer kompletten Remission in dieser Therapiesituation ein wertvoller Parameter.

In der langfristigen Bewertung ist die Überlebens- und damit die potenzielle Heilungsrate entscheidend. Hierzu ist das Erreichen einer kompletten Remission unabdingbar. Die Analyse der Überlebensrate kann in Form einer Landmark-Analyse, z. B. nach 24 Monaten erfolgen.

Hierbei sind auch mögliche, weitere Folgetherapien zu berücksichtigen. In GCT3013-01 erhielten 41,7% der Pat. eine Folgetherapie. Bei 4,3% wurde eine allogene Stammzelltransplantation, bei 7,9% eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt.

### Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht anderen Arzneimitteln der Immuntherapie mit B-Zell-Antigenen als Therapieziel. Die Raten von Zytokinfreisetzungssyndromen (CRS) und neurologischer Nebenwirkungen (ICANS) liegen unterhalb der Raten aus Studien zu CAR-T-Zellen. Zur Reduktion der Rate kritischer Nebenwirkungen wurde für Epcoritamab eine initiale Dosisescalation gewählt. Hierin unterscheidet sich das Vorgehen bei Epcoritamab zum Vorgehen bei Glofitamab [6].

Epcoritamab ist eine wirksame und verträgliche Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL. Für die Quantifizierung eines Zusatznutzens sind Ergebnisse direkt vergleichender Studien erforderlich.

## 7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Update 2023. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html)
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)

4. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H et al.: Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol 41:2238-2247, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.01725](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725)
5. Phillipps T, Lugtenburg P, Kalsekar A et al.: Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab\_Clin Lymphoma Myeloma Leuk S2-152-2650(23)02183-3, 2023. DOI: [10.1016/j.clml.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.11.005)
6. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. : Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 387 :2220-2231, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)

#### Stellungnehmer

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg) erarbeitet.*