

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

24. Februar 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status**

Epcoritamab

**veröffentlicht am 3. Februar 2025
Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1133
IQWiG Bericht Nr. 1927**

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 IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Mit diesem Verfahren wird Epcoritamab (Tepkinly®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus erneut bewertet. Epcoritamab ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Epcoritamab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet	CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, <i>oder</i> Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Für CAR-T Zelltherapie oder SZT nicht geeignet	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid Bestrahlung	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie, SZT - Stammzelltransplantation

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend weitgehend der Versorgung. Bei den für CAR-T Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht geeigneten Pat. fehlen Loncastuximab und die in dieser Indikation zugelassene Chemotherapie.
- Basis dieser Nutzenbewertung sind Daten der Phase-I/II-Studie GCT3013-01. Aus der Gesamtstudie wurde im Dossier eine Kohorte von 139 zulassungskonformen Pat. ausgewertet.
- Die Zahlen im Dossier des pU entsprechen dem ersten Verfahren. Im September 2024 wurde eine zweite Auswertung der Zulassungsstudie publiziert, diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Pat. mit großzelligem B-Zell-Lymphom. Die Ergebnisse weichen nur geringfügig von der Primärpublikation ab.
- 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.

Epcoritamab ist ein bispezifischer Antikörper zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Es wird eine – für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv - hohe Rate an kompletten Remissionen induziert, die zum Teil langfristig anhalten. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den Therapiealternativen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Die Nebenwirkungen sind gut beherrschbar.

2. Einleitung

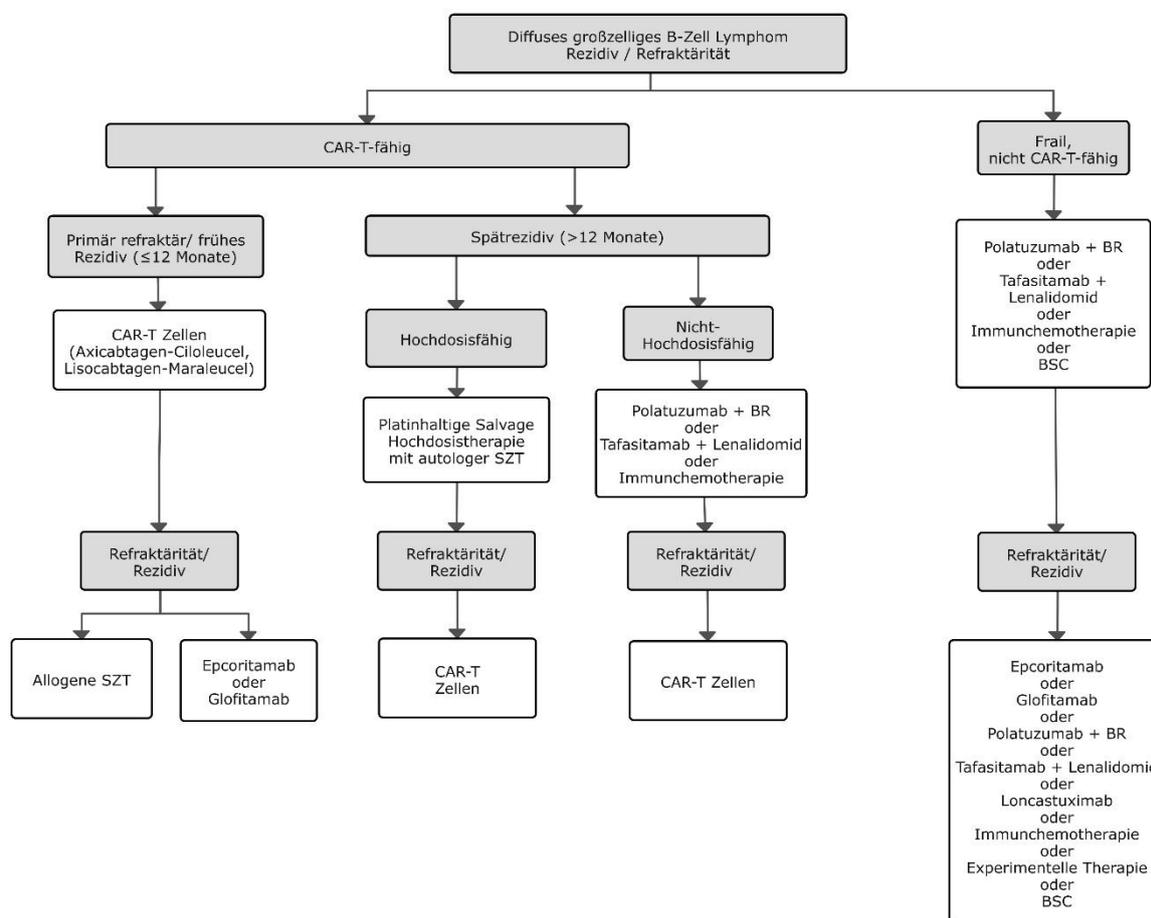
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). 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]:



Epcoritamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er bindet gleichzeitig an zwei Epitope auf B- und T-Zellen. Epcoritamab wird subkutan appliziert. Ein Zyklus dauert jeweils 4 Wochen, zu Beginn findet eine langsame Dosissteigerung zur Verminderung des Risikos einer Zytokin-Release-Syndroms statt.

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

Tabelle 2: Epcoritamab beim rezidivierten / refraktären DLBCL

Studie / Register	Patientengruppe	Kon- trolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
GCT3013-01, Thieblemont 2023 [4, 5]	DLBCL ⁶ , HGBCL, FL Grad 3, PMBCL, LBCL	-	Epcoritamab	157	40,1 ⁷	63,1	4,4	18,5
GCT3013-01, Dossier	DLBCL	-	Epcoritamab	139	40,3	61,9	4,4	19,4

¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrate, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ 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; ⁷ **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 die in der ZVT vom G-BA aufgelisteten Arzneimittel und Therapiekonzepte. Zusätzlich stehen die folgenden, zugelassenen Therapien zur Verfügung:

- Glofitamab,
- Odronextamab (EU Zulassung),
- Loncastuximab Tesirin,
- in dieser Indikation zugelassene Chemotherapie.

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, 21. April 2023, 16. Oktober 2023 und 3. Mai 2024. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

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 lag nach 24 Monaten bei 45,0%.

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 [6].

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Epcoritamab in der Gesamtstudie bei 68,8%. Eine aktuelle, tabellarische Übersicht aus der Gesamtstudie ist in Abbildung 1 dargestellt [5].

Adverse events ^a	Any grade (N= 157) No. (%)	Grade ≥ 3 (N= 157) No. (%)
Any treatment-emergent AE	156 (99.4)	108 (68.8)
Any treatment-related AE	133 (84.7)	53 (33.8)
Serious AE	105 (66.9)	71 (45.2)
Serious treatment-related AE	59 (37.6)	18 (11.5)
Treatment-emergent AE leading to treatment discontinuation	23 (14.6)	21 (13.4)
Treatment-emergent AE in ≥10% of patients		
CRS ^{b,c}	80 (51.0)	5 (3.2)
Pyrexia ^d	39 (24.8)	1 (0.6)
Fatigue	38 (24.2)	3 (1.9)
Neutropenia	37 (23.6)	26 (16.6)
Nausea	34 (21.7)	2 (1.3)
Anemia	33 (21.0)	19 (12.1)
Diarrhea	33 (21.0)	0
Injection-site reaction	31 (19.7)	0

Adverse events ^a	Any grade (N= 157) No. (%)	Grade ≥ 3 (N= 157) No. (%)
COVID-19 ^e	30 (19.1)	13 (8.3)
Abdominal pain	25 (15.9)	3 (1.9)
Constipation	23 (14.6)	0
Decreased appetite	23 (14.6)	2 (1.3)
Vomiting	23 (14.6)	1 (0.6)
Headache	22 (14.0)	1 (0.6)
Thrombocytopenia	19 (12.1)	8 (5.1)
Insomnia	18 (11.5)	1 (0.6)
Peripheral edema	18 (11.5)	0
Back pain	17 (10.8)	1 (0.6)
Infections (grade 3 or 4 in ≥2.0% of patients)		
COVID-19 ^{e,f}	30 (19.1)	13 (8.3)
Pneumonia	13 (8.3)	5 (3.2)
Sepsis	5 (3.2)	5 (3.2)
COVID-19 pneumonia	9 (5.7)	4 (2.5)
AEs of special interest		
CRS ^{b,c}	80 (51.0)	5 (3.2)
ICANS ^f	10 (6.4)	1 (0.6)
Clinical tumor lysis syndrome	2 (1.3)	2 (1.3)

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 51,0% in der Primärpublikation beschrieben, bei 3,2% im Grad ≥3. Ein ICANS trat bei 6,4% der Pat. auf.

In der Gesamtstudie wurde die Therapie bei 13,2% der Pat. aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen von vergleichenden Daten. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

Die Anzahl der Pat. in der GKV-Zielpopulation wurde gegenüber dem Vorbefund nach oben korrigiert. Die Schätzung liegt jetzt bei 924-1.935 (vorher 661-1.322).

5. Kombinationstherapie

Epcoritamab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Diskussion

Mit Epcoritamab steht nach der Zulassung von Glofitamab ein weiterer, bispezifischer Antikörper beim rezidivierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zur Verfügung. Die Situation hat sich

gegenüber dem ersten Verfahren nicht durchgreifend geändert. Weiterhin liegen keine vergleichenden Daten zu anderen Therapiealternativen vor. Diese sind für die Quantifizierung eines Zusatznutzens erforderlich.

7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024/2023. 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 großzelligem 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
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. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H et al.: Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 38:2653-2662, 2024. DOI: [10.1038/s41375-024-02410-8](https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8)
6. 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)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Bertram Glass (Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Helios-Klinikum Berlin-Buch), Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz) und Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) erarbeitet.