

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Epcoritamab
Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus:
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL),
nach ≥ 2 Vortherapien**

Berlin, den 24. Februar 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1927,
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]

Auftrag: A24-108, Version 1.0, Stand: 30.01.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8123/2024-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1133

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1146/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Verfügbare Daten	6
Gesamtüberleben (OS)	6
Medianes Überleben in Monaten.....	6
Geschätzte 24-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit	6
Ansprechrate.....	6
Unerwünschte Ereignisse (UE).....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer IgG1-Antikörper, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop von CD20-Antigenen auf B-Zellen und an CD3-Antigenen auf T-Zellen bindet. Die Wirkung von Epcoritamab beruht auf der gleichzeitigen Einbindung von CD20-exprimierenden Krebszellen und CD3-exprimierenden endogenen T-Zellen durch Epcoritamab, wodurch eine spezifische T-Zell-Aktivierung und eine T-Zell-vermittelte Abtötung von CD20-exprimierenden Zellen induziert werden.

Die Fc-Region von Epcoritamab wird ausgeschaltet, um zielunabhängige Immuneffektormechanismen zu verhindern, wie z. B. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementabhängige zelluläre Zytotoxizität (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) (1).

Epcoritamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Epcoritamab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien,		
1	für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b,c}	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen maraleucel • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p>
2	für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^d	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab • Tafasitamab + Lenalidomid • Bestrahlung

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.

c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.

Für die erste Fragestellung (CAR-T- und Transplantations-gesigmet) wird in den allermeisten Fällen eine CAR-T-Zelltherapie als alternative Therapie infrage kommen. Eine autologe

Transplantation in dritter Therapielinie wird nur selten angewendet, eine allogene Transplantation ist insbesondere eine Option in dritter Therapielinie bei spätem Rezidiv, bei wenigen, ausgewählten Patientinnen und Patienten.

Für die zweite Fragestellung sind neben der festgelegten ZVT auch Glofitamab und Loncastuximab-Tesirin zugelassen und sinnvoll ein-zusetzen. Eine Bestrahlung wird nur für sehr wenige Patientinnen und Patienten infrage kommen.

Insofern und unabhängig von den oben aufgeführten Hinweisen sind alle Vergleichstherapien aufwendige und teure Therapieoptionen.

Verfügbare Daten

Es wurden keine vergleichenden Daten zu Epcoritamab in den vorliegenden Fragestellungen eingereicht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, einarmigen klinischen Studie der Phase I/II EPCORE NHL-1 vorgelegt (2).

Diese Daten sind für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Epcoritamab nicht geeignet.

Bei einer im Januar 2021 aufgelegten randomisierten Studie zum Vergleich von Epcoritamab mit Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin oder Bendamustin + Rituximab (EPCORE DLBCL-1, NCT04628494, (3)) bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL wurde nach Angabe von „clinicaltrials.gov“ (4) bis heute (10.02.2025) nicht rekrutiert.

Für eine Studie zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid mit Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (NCT06508658, (5)) wird erst seit August 2024 rekrutiert.

Kurzfristig sind für Epcoritamab in dieser Indikation keine belastbaren Daten zur frühen Nutzenbewertung erwartbar.

Gesamtüberleben (OS)

Medianes Überleben in Monaten

- 19,4 (95 % Konfidenzintervall [CI] 11,7–27,7) [Dossier pU, Modul 4A, S. 105]

Geschätzte 24-Monats-Überlebenschance

- 45,0 % (95 % CI 36,3–53,5 %)

Ansprechrate

Es erreichten 40,3 % der Patientinnen und Patienten ein komplettes Ansprechen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 114]

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Von den insgesamt 139 Patientinnen und Patienten hatten 138 (99,3 %) ein UE jeglichen Grades, 96 (69,1 %) ein schweres UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE)-Grad ≥ 3 sowie 95 (68,3 %) ein schwerwiegendes UE (SUE). Bei 22 (15,8 %) Patientinnen und Patienten führten UE zum Behandlungsabbruch und bei 17 (12,2 %) zum Tod. Außerdem erlitten 40/139 (28,8 %) Patientinnen und Patienten ein schweres Zytokin-freisetzungssyndrom. [Dossier pU, Modul 4A, S. 131; Modul 4G (Anhang), S10]

Diese Daten zeigen eine nicht unerhebliche Toxizität von Epcoritamab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Epcoritamab ist offensichtlich auch in der dritten Therapielinie noch eine wirksame Therapieoption mit allerdings nicht ganz unerheblichen Nebenwirkungen.

Ein „dramatischer Effekt“, der einen Zusatznutzen ohne randomisierten Vergleich ermöglichen könnte, ist aus den Daten nicht ableitbar.

Die AkdÄ stimmt somit der Einschätzung des IQWiG zu. Die eingereichten Daten eignen sich nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Epcoritamab in der vorliegenden Indikation, ein Zusatznutzen für Epcoritamab ist somit in keiner der Fragestellungen belegt.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt (Fragestellung 1) sowie für Erwachsene, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2) ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Fachinformation „Tepkinly® 48 mg Injektionslösung“; August 2024.
2. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024; 38(12):2653–62. doi: 10.1038/s41375-024-02410-8.
3. Thieblemont C, Clausen MR, Sureda Balari A, Zinzani PL, Fox C, Kim SY et al. Phase 3 trial (GCT3013-05) of epcoritamab versus standard of care in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Hematological Oncology* 2021; 39(S2):341-342. doi: 10.1002/hon.162_2880.
4. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04628494?term=NCT04628494&rank=1>. Letzter Zugriff: 11. Februar; 2025.
5. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508658?term=NCT06508658&rank=1>. Letzter Zugriff: 11. Februar; 2025.