

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Januar 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Epcoritamab
(follikuläres Lymphom)**

veröffentlicht am 15. Dezember 2024

Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1106

IQWiG Bericht Nr. 1897

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. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung ist das zweite Verfahren zu Epcoritamab (Tepkinly®) und wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom (FL) durchgeführt. Tepkinly ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Pat. mit rezidivierendem oder refraktärem FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie - Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie, - Mosunetuzumab, - Tisagenlecleucel	nicht belegt	-	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht weitgehend der Versorgung. Inzwischen gehört auch Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zu den zugelassenen Arzneimitteln in dieser Indikation. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist GCT3013- 01 (EPCORE NHL-1), eine Phase I/II-Studie zur Wirksamkeit von Epcoritamab Monotherapie. Die Studie umfasst mehrere Kohorten. Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die zulassungskonforme Dosis-Optimierungskohorte mit 86 Pat.
- Epcoritamab führte zu einer Ansprechrate von 86% und einer Rate kompletter Remission von 64%. Die mediane progressionsfreie und die mediane Gesamtüberlebenszeit waren zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht.
- Die Daten der größeren Dosis-Expansionskohorte bestätigen die Ergebnisse. Hier lag die Überlebensrate nach 18 Monaten bei 70,2%, die Raten zum progressionsfreien Überleben nach 18 Monaten bei 49,4%.
- Mit der hier eingesetzten Dosisescalation über 4 Wochen ist die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen (CRS, ICANS) niedrig.

Epcoritamab ist eine weitere, hochwirksame und gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit bisher eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich.

2. Einleitung

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

- klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%,

- follikuläres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- follikuläres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.

3. Stand des Wissens

Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4]. Optionen nach zwei Vortherapien sind:

- Immunchemotherapie: Wiederholung der vorherigen Therapie, oder Kombinationen mit Obinutuzumab [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann.
- Lenalidomid / Rituximab [6]
- Mosunetuzumab [7]
- Tisagenlecleucel [8]
- Zanubrutinib / Obinutuzumab [9]

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 der Zulassung zugrundeliegende Applikationsschema wurde in der sog. Dosis-Optimierungsphase von GCT3013-01 evaluiert:

Zyklus 1	Tag 1	0,16 mg
	Tag 8	0,80 mg
	Tag 15	3 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 zu Epcoritamab beim FL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Epcoritamab beim rezidierten / refraktären folliculären Lymphom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	CRR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
GCT3013- 01 (EPCORE NHL-1) [10]	FL ⁵ , ≥2 Vortherapien	-	Epcoritamab	86	86,1 ⁷	64	n.e. ⁸	n.e. ⁸
	Dosis-Optimierungs- kohorte (Arm A)							
	Dosis-Expansionsko- horte		Epcoritamab	128	82	62,5		

¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ FL – folliculäres Lymphom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

Epcoritamab wurde im Juni 2024 von der FDA und im August 2024 von der EMA für Pat. mit r/r folliculärem Lymphom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Epcoritamab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern, u. a. in SCHOLAR-5. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Regelmäßig eingesetzte Arzneimittel- und Arzneimittelkombinationen sind in der ZVT abgebildet, inzwischen gehört auch Zanubrutinib zu den zugelassenen Arzneimitteln in dieser Indikation. Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.

4.2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie EPCORE-NHL 1 (GCT 3013-01). Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiertem / refraktärem, folliculärem Lymphom, nach zwei oder mehr Therapien. Epcoritamab wurde in mehreren, z. T. parallel durchgeführten Kohorten evaluiert:

- Dosis-Expansionskohorte
- Dosis-Optimierungskohorte
 - o Arm A
 - o Arm B

Arm A der Dosis-Optimierungskohorte entspricht den Zulassungsbedingungen der EMA und ist Grundlage des Dossiers für die frühe Nutzenbewertung.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 63,5 Jahren. 41,9% der Pat. hatten einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Initiierung der Erstlinientherapie (POD 24). Alle Pat. waren im ECOG Status 0/1. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 2.

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 8. Januar 2024.

Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In GCT3013- 01 war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Analyse-Zeitpunkt nicht erreicht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 9 Monaten lag bei 98,8%. In den publizierten Daten der größeren Dosis-Expansionskohorte lag die Überlebensrate nach 18 Monaten bei 70,2% [10].

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ansprechrates / progressionsfreies Überleben

Die Ansprechrates war primärer Endpunkt von GCT3013- 01. Die Gesamtsprechrates im Arm A der Dosis-Optimierungskohorte lag bei 86,1%, die Rate kompletter Remissionen bei 64%. In der Dosis-Expansionskohorte lag die Gesamtsprechrates bei 84%, die Rate kompletter Remissionen bei 62,5%.

Der Median des progressionsfreien Überlebens war zum Analyse-Zeitpunkt nicht erreicht. Die geschätzte Rate nach 9 Monaten lag bei 63,7%. In den publizierten Daten der Dosis-Expansionskohorte lag die Rate zum progressionsfreien Überleben nach 18 Monaten bei 49,4% [10].

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

Für die Bewertung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Daten aus der Dosis-Expansionskohorte herangezogen. Eingesetzt wurden die Instrumente EQ-5D-VAS und FACT-Lym. Hier zeigte sich in beiden Instrumenten im intraindividuellen Vergleich mit dem Ausgangsbefund jeweils Verbesserungen.

4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der zulassungskonformen Kohorte bei 53,5%, am häufigsten traten Neutropenie und Infektionen auf. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei 48,8% der Pat. dokumentiert, kein CRS im Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 .

Neurologische Nebenwirkungen (ICANS) traten in dieser Kohorte und der zulassungskonformen Dosierung nicht auf. In der Dosis-Expansionskohorte war ein ICANS bei 6% der Pat. dokumentiert worden, alle in den CTCAE-Graden 1/2.

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz und fokussiert auf das Fehlen eines Vergleichs. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. und ohne Beteiligung medizinischer Experten erstellt.

5. Kombinationstherapie

Epcoritamab wird entsprechend der Zulassung regelhaft als Monotherapie eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Pat. mit follikulärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf.

Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen. Dazu gehören auch die Substanzklasse der CAR-T-Zellen mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel sowie die bispezifischen Antikörper mit Mosunetuzumab. Wenn lang anhaltende Remissionen erzielt werden sollen, stehen aktuell diese immuntherapeutischen Therapieansätze in der Drittlinie im Vordergrund. Epcoritamab ist ein weiterer bispezifischer Antikörper.

Wirksamkeit

Epcoritamab hat eine hohe Wirksamkeit mit Ansprechraten von >80% und Raten kompletter Remissionen von >60%. Von besonderem Interesse sind Pat. mit ungünstiger Prognose, z. B. mit frühem Rezidiv (POD24). Eine diesbezügliche Auswertung fehlt im Dossier. Die publizierten Daten der Dosis-Expansionskohorte zeigen keine unterschiedlichen Ansprechraten von Epcoritamab in Bezug auf Alter, Geschlecht, FLIPI Score oder POD24.

Vergleichstherapie

Epcoritamab wurde nicht in einer randomisierten Studie getestet. Indirekte Vergleiche sind aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes nur eingeschränkt aussagekräftig.

Toxizität

Das charakteristische Nebenwirkungsprofil bispezifischer Antikörper umfasst das Auftreten immunvermittelter Komplikationen wie CRS und ICANS. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch die Dosissteigerung über 4 Wochen sehr deutlich reduziert. Hier wurde auch ein Modell für ähnliche Wirkstoffe geschaffen. Daten zu möglichen Spät- oder Langzeitnebenwirkungen fehlen.

Epcoritamab ist eine weitere, hochwirksame und insgesamt gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich.

7. Literatur

1. 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)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2023. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:298-308.,2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a

- randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
 7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
 8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
 9. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41: 5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)
 10. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al.: Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol* 11:e593-3605, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00166-2)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm) und Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Erfurt) erarbeitet.