▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

tepkinly® 48 mg Injektionslösung

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 0,8-ml-Durchstechflasche enthält 48 mg Epcoritamab in einer Konzentration von 60 mg/ml.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen CD3- und CD20-Antigene, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tepkinly-Durchstechflasche enthält 28,8 mg Sorbitol und 0,42 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 5,5 und Osmolalität von etwa 211 mOsm/kg.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

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.

Tepkinly wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL).

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

*Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema*

Tepkinly als Monotherapie

Tepkinly ist entsprechend folgendem Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen zu verabreichen. Hierbei wird in Tabelle 1 das Schema für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und in Tabelle 2 das Schema für Patienten mit follikulärem Lymphom beschrieben.

**Tabelle 1 Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom**

| Dosierungsschema | Behandlungszyklus | Tage | Epcoritamab-Dosis (mg)[a] |
|---|---|---|---|
| Wöchentlich | Zyklus 1 | 1 | 0,16 mg (Step-up-Dosis 1) |
| | | 8 | 0,8 mg (Step-up-Dosis 2) |
| | | 15 | 48 mg (erste volle Dosis) |
| | | 22 | 48 mg |
| Wöchentlich | Zyklus 2–3 | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Alle 2 Wochen | Zyklus 4–9 | 1, 15 | 48 mg |
| Alle 4 Wochen | Zyklus 10 und folgende | 1 | 48 mg |
| [a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis. | | | |

Tabelle 2 Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit follikulärem Lymphom

| Dosierungsschema | Behandlungszyklus | Tage | Epcoritamab-Dosis (mg)[a] |
|---|---|---|---|
| Wöchentlich | Zyklus 1 | 1 | 0,16 mg (Step-up-Dosis 1) |
| | | 8 | 0,8 mg (Step-up-Dosis 2) |
| | | 15 | 3 mg (Step-up-Dosis 3) |
| | | 22 | 48 mg (erste volle Dosis) |
| Wöchentlich | Zyklus 2–3 | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Alle 2 Wochen | Zyklus 4–9 | 1, 15 | 48 mg |
| Alle 4 Wochen | Zyklus 10 und folgende | 1 | 48 mg |
| [a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis, 3 mg eine zweite Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis. | | | |

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Tepkinly in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

Tepkinly ist in 28-tägigen Zyklen über insgesamt 12 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt, zu verabreichen.

Tabelle 3 Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab für Patienten mit follikulärem Lymphom

| Dosierungsschema | Behandlungszyklus | Tage | Epcoritamab-Dosis (mg) |
|---|---|---|---|
| Wöchentlich | Zyklus 1 | 1 | 0,16 mg (Step-up-Dosis 1) |
| | | 8 | 0,8 mg (Step-up-Dosis 2) |
| | | 15 | 3 mg (Step-up-Dosis 3) |
| | | 22 | 48 mg (erste volle Dosis) |
| | Zyklus 2 und 3 | 1, 8, 15 und 22 | 48 mg |
| Alle 4 Wochen | Zyklus 4 bis 12 | 1 | 48 mg |

Tepkinly ist in Kombination mit Lenalidomid 20 mg oral einmal täglich (von Tag 1 bis Tag 21) in Zyklus 1–12 und Rituximab 375 mg/m$^2$ intravenös wöchentlich in Zyklus 1 (an Tag 1, 8, 15 und 22) sowie alle 4 Wochen in Zyklus 2–5 (an Tag 1) zu verabreichen.

Weitere Informationen sind den Fachinformationen zu Lenalidomid und Rituximab zu entnehmen.

*Prämedikation und Prophylaxe*

Einzelheiten zur empfohlenen Prämedikation bei Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Epcoritamab-Prämedikation

| Zyklus | Prämedikation erforderlich | Prämedikation[a] | Verabreichung |
|---|---|---|---|
| Zyklus 1 | alle Patienten | Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent<br>• Dexamethason ist das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe[c] | • 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab<br>• und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1 |
| | | • Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent<br>• Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral) | • 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab |
| Zyklus 2 und danach | Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3[b] aufgetreten ist | Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent<br>• Dexamethason ist das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe[c] | • 30–120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3[b]<br>• und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt |
| [a]Die für die Kombinationspräparate verwendete Prämedikation kann nach Ermessen des behandelnden Arztes auch als Prämedikation für Epcoritamab dienen, sofern die verabreichten Dosen mindestens äquivalent sind. | | | |

[b] Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen.
[c] Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01.

Weitere Informationen zu den jeweiligen Empfehlungen zur Prämedikation sind der Fachinformation zu Lenalidomid bzw. Rituximab zu entnehmen.

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird während der Behandlung mit Epcoritamab dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden.

Es wird dringend empfohlen, dass alle Patienten während Zyklus 1 die folgenden Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme einhalten, sofern dies nicht medizinisch kontraindiziert ist:

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Absetzen blutdrucksenkender Arzneimittel für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser (IV) Flüssigkeit am Tag der Anwendung von Epcoritamab vor der Verabreichung; UND
- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden nach jeder Verabreichung von Epcoritamab.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (*clinical tumour lysis syndrome*, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem harnsäuresenkenden Arzneimittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

*Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)*
Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.
Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

**Tabelle 5 Leitlinie für die CRS-Einstufung und -Behandlung**

| Grad[a] | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab[h] |
|---|---|---|
| Grad 1<br>• Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr<br>Dexamethason[b] kann angewendet werden<br>Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber:<br>• eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] sollte erwogen werden<br>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, die Gabe von Tocilizumab[d] in Erwägung ziehen<br>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 6** | Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen |

| Grad[a] | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab[h] |
|---|---|---|
| Grad 2<br>• Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)<br>und<br>• Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert<br>und/oder<br>• Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate[e] mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr<br>Dexamethason[b] sollte erwogen werden<br>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen<br>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:<br>• alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt<br>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 6** | Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen |
| Grad 3<br>• Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)<br>und<br>• Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert<br>und/oder<br>• Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate[f] mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr<br>Dexamethason[c] sollte angewendet werden<br>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen<br>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:<br>• alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt<br>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 6** | Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen<br>Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.<br>Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden. |
| Grad 4<br>• Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)<br>und<br>• Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin)<br>und/oder<br>• Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr<br>Dexamethason[c] sollte angewendet werden<br>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen<br>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:<br>• alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt<br>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 6** | Epcoritamab dauerhaft absetzen |

[a] CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien
[b] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10–20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden.
[c] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden.
[d] Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden
[e] Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≤ 6 l/Minute.
[f] Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute.
[g] Riegler L et al. (2019)
[h] Wenn Epcoritamab in Kombination zur Behandlung von rezidivierendem oder refraktärem FL verabreicht wird, ist das Aussetzen von Lenalidomid bis zum Abklingen des Ereignisses in Erwägung zu ziehen.

*Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)*

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 6 einzuhalten.

**Tabelle 6 Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung**

| Grad[a] | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab[g] |
|---|---|---|
| Grad 1[a]<br>ICE-Score[b] 7–9[a]<br>oder | Behandlung mit Dexamethason[c] | Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen |

| Grad[a] | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab[g] |
|---|---|---|
| eingetrübtes Bewusstsein[a]: spontan erweckbar | Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam)<br>Kein gleichzeitiges CRS:<br>• Antizytokintherapie nicht empfohlen<br>ICANS mit gleichzeitigem CRS:<br>• Behandlung mit Dexamethason[c]<br>• Alternative immunsupprimierende Therapie[d] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich | |
| Grad 2[a]<br>ICE-Score[b] 3–6<br>oder<br>eingetrübtes Bewusstsein[a]: durch Ansprache erweckbar | Behandlung mit Dexamethason[e]<br>Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam)<br>Kein gleichzeitiges CRS:<br>• Antizytokintherapie nicht empfohlen<br>ICANS mit gleichzeitigem CRS:<br>• Behandlung mit Dexamethason[e]<br>• Alternative immunsupprimierende Therapie[d] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich | Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen |
| Grad 3[a]<br>ICE-Score[b] 0–2<br>oder<br>eingetrübtes Bewusstsein[a]: nur durch taktile Reize erweckbar,<br>oder<br>Krampfanfälle[a], entweder:<br>• fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen,<br>oder<br>• nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen,<br>oder<br>erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem[a] in der Neurobildgebung[b] | Behandlung mit Dexamethason[f]<br>• Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten<br>Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam)<br>Kein gleichzeitiges CRS:<br>• Antizytokintherapie nicht empfohlen<br>ICANS mit gleichzeitigem CRS:<br>• Behandlung mit Dexamethason[f]<br>◦ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten<br>• Alternative immunsupprimierende Therapie[d] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich | Epcoritamab dauerhaft absetzen |
| Grad 4[a]<br>ICE-Score[a, b] 0<br>oder<br>eingetrübtes Bewusstsein[a], entweder:<br>• Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar<br>oder<br>• Stupor oder Koma<br>oder<br>Krampfanfälle[a], entweder:<br>• lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten)<br>oder<br>• repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne | Behandlung mit Dexamethason[f]<br>• Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten<br>Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam)<br>Kein gleichzeitiges CRS:<br>• Antizytokintherapie nicht empfohlen<br>ICANS mit gleichzeitigem CRS:<br>• Behandlung mit Dexamethason[f]<br>◦ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten<br>• Alternative immunsupprimierende Therapie[d] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich | Epcoritamab dauerhaft absetzen |

| Grad[a] | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab[g] |
|---|---|---|
| zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline<br>oder<br>Motorische Befunde[a]:<br>• tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese<br>oder<br>erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem[a], mit Anzeichen/Symptomen wie:<br>• diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung<br>oder<br>• Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung<br>oder<br>• Lähmung des VI. Hirnnervs<br>oder<br>• Papillenödem oder<br>• Cushing-Triade | | |

[a] ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT. Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinslage, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem), das nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist.
[b] Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) zu absolvieren, Folgendes beurteilen: Orientierung (bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger" oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus" = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht erweckbar und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung zu absolvieren (ICANS-Grad 4): 0 Punkte.
[c] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden.
[d] Alternativen sind Anakinra oder Siltuximab. Riegler L et al. (2019)
[e] Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 12 Stunden
[f] Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden
[g] Wenn Epcoritamab in Kombination zur Behandlung von rezidivierendem oder refraktärem FL verabreicht wird, ist das Aussetzen von Lenalidomid bis zum Abklingen des Ereignisses in Erwägung zu ziehen.

Tabelle 7 Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

| Nebenwirkung[1] | Schweregrad[1] | Vorgehen |
|---|---|---|
| Infektionen (siehe Abschnitt 4.4) | Grad 1-4 | • Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist<br>• bei Grad 4 ein dauerhaftes Absetzen von Epcoritamab in Betracht ziehen |
| Neutropenie oder febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8) | absolute Neutrophilenzahl (ANC) von < 0,5 x $10^9$/l | Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC ≥ 0,5 x $10^9$/l beträgt |
| Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8.) | Thrombozytenzahl von < 50 x $10^9$/l | Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl ≥ 50 x $10^9$/l beträgt |
| andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) | Grad 3 oder höher | Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist |

[1] gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), Version 5.0

Im Falle von febriler Neutropenie und rekurrenter Neutropenie Grad ≥ 3 ist die Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) in Betracht zu ziehen. Spezifische Anweisungen zu Dosisanpassungen bei Neutropenie sind der Fachinformation zu Lenalidomid zu entnehmen. Empfehlungen zur Bestimmung der Immunglobulinspiegel sind der Fachinformation zu Rituximab zu entnehmen.

Versäumte oder verzögerte Anwendung

*Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*
Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

*Follikuläres Lymphom*
Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der zweiten Zwischendosis (3 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der zweiten Zwischendosis (3 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen zwei vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

*Niereninsuffizienz*

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Leberinsuffizienz*

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und jeglicher AST-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Ältere Patienten*

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1–3).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, sind Fälle eines CRS, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, aufgetreten. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, umfassten Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticoste-

roiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 5). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, wurde über hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie und Zytopenien gekennzeichnet ist. HLH sollte in Betracht gezogen werden, wenn das Auftreten eines Zytokin-Release-Syndroms (CRS) atypisch oder langanhaltend ist. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss die Behandlung mit Epcoritamab für eine diagnostische Abklärung unterbrochen und die Behandlung der HLH eingeleitet werden. Wenn HLH bestätigt wird, muss Tepkinly abgesetzt werden.

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, einschließlich tödlicher Ereignisse. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 6). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden. Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Auch Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten berichtet, die Epcoritamab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Immunglobulinspiegel (Ig-Spiegel) sollten vor und während der Behandlung überwacht werden. Die Patienten sollten gemäß den lokalen institutionellen Leitlinien behandelt werden, die Infektionsschutzmaßnahmen und antimikrobielle Prophylaxe einschließen.

Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die mit Epcoritamab behandelt wurden und zuvor andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatten. Wenn während der Epcoritamab-Therapie neurologische Symptome auftreten, die auf PML hinweisen, sollte die Behandlung mit Epcoritamab abgebrochen und geeignete diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

CD20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL, die mit Epcoritamab behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL bzw. Patienten mit CD20-positivem FL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL und FL mit Epcoritamab sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 28,8 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der CYP450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. IgG1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.
Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgGs bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS besteht bei Patienten, die Epcoritamab erhalten, das Risiko eines veränderten Bewusstseinsgrades (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Epcoritamab-Monotherapie*

Die Sicherheit von Epcoritamab wurde in der nicht randomisierten einarmigen Studie GCT3013-01 bei 382 Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktärem großzelligen B-Zell-Lymphom (N = 167), follikulären Lymphom (N = 129) und follikulären Lymphom (dreistufiges Aufdosierungsschema N = 86) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie untersucht. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die in die 48-mg-Gruppe aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis Epcoritamab erhielten.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und nach Markteinführung von Epcoritamab berichtet.

Die Dauer der Behandlung mit Epcoritamab betrug im Median 4,9 Monate (Spannweite: < 1-30 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren CRS, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ermüdung/Fatigue, virale Infektionen, Neutropenie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Fieber und Diarrhö.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 50 % der Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (≥ 10 %) war CRS (34 %). Bei 14 Patienten (3,7 %) kam es zu einer tödlichen Nebenwirkung (Pneumonie bei 9 Patienten (2,4 %), virale Infektionen bei 4 Patienten (1,0 %) und ICANS bei 1 Patienten (0,3 %)).

Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 6,8 % der Patienten auf. Die Behandlung mit Epcoritamab wurde bei 14 (3,7 %) Patienten aufgrund einer Pneumonie, bei 8 Patienten (2,1 %) aufgrund einer viralen Infektion, bei 2 (0,5 %) Patienten aufgrund von Ermüdung/Fatigue und bei jeweils 1 (0,3 %) Patienten aufgrund eines CRS, ICANS oder Diarrhö abgebrochen.

Bei 42 % der Patienten wurde die Anwendung aufgrund von Nebenwirkungen aufgeschoben. Nebenwirkungen, die zu einer Verzögerung der Anwendung (≥ 3 %) führten, waren virale Infektionen (17 %), CRS (11 %), Neutropenie (5,2 %), Pneumonie (4,7 %), Infektion der oberen Atemwege (4,2 %) und Fieber (3,7 %).

*Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab*

Die Sicherheit von Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab wurde in der Studie M20-638 untersucht. Hierbei handelte es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie, in die Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach einer vorherigen Therapielinie aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (N = 243) oder Lenalidomid und Rituximab allein (N = 238).

Mit Ausnahme von CRS und ICANS stellen die nachfolgend und in Tabelle 9 aufgeführten Sicherheitsergebnisse den gesamten Sicherheitsdatensatz von 243 Patienten dar, die Epcoritamab gemäß dem zweistufigen oder empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Die für CRS und ICANS aufgeführten Daten beziehen sich auf die 133 Patienten, die Epcoritamab gemäß dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten.

Empfohlenes dreistufiges Aufdosierungsschema

In der Studie M20-638 trat ein CRS jeglichen Grads bei 26 % (35/133) der Patienten auf, die mit Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund eines CRS traten bei 12 % der Patienten auf, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Bei 11 % der Patienten kam es aufgrund von CRS zu Dosisverzögerungen (Unterbrechungen) von Epcoritamab. Ein ICANS trat bei 0,8 % der Patienten auf, wobei es sich um ein einzelnes Ereignis des Grads 1 handelte.

Gesamt-Sicherheitsdatensatz

Bei den 243 Patienten, die Epcoritamab nach dem zweistufigen Aufdosierungsschema oder dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten, waren die häufigsten (≥ 20 %) Nebenwirkungen Neutropenie, Ausschlag, Infektionen der oberen Atemwege, Ermüdung/Fatigue, Diarrhö, Reaktionen an der Injektionsstelle, Anämie, Obstipation, Thrombozytopenie, CRS, Hypogammaglobulinämie, COVID-19, Fieber und Pneumonie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 44 % der Patienten auf, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, waren CRS, Pneumonie, COVID-19 und febrile Neutropenie.

Zum dauerhaften Absetzen von Epcoritamab aufgrund einer Nebenwirkung kam es bei 6,6 % der Patienten, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 Patienten zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Epcoritamab führten, waren Pneumonie, COVID-19, Infektionen der oberen Atemwege und Neutropenie.

Bei 70 % der Patienten, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einer Verzögerung der Anwendung von Epcoritamab. Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der Patienten zu Dosisverzögerungen von Epcoritamab führten, waren Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege, COVID-19, Pneumonie, Ausschlag und Thrombozytopenie.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter Behandlung mit Epcoritamab auftraten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Nebenwirkungen, die unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab auftraten, sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen von Epcoritamab aus klinischen Studien (Tabelle 8 und Tabelle 9) sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und anhand folgender Konvention gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 8 Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem LBCL oder FL, die mit Epcoritamab behandelt wurden**

| Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung | Alle Grade | Grad 3–4 |
|---|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | |
| virale Infektion[a] | sehr häufig | häufig |
| Pneumonie[b] | sehr häufig | häufig |
| Infektion der oberen Atemwege[c] | sehr häufig | häufig |
| Pilzinfektionen[d] | häufig | |
| Sepsis[e] | häufig | häufig |
| Zellulitis | häufig | häufig |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | |
| Tumor-Flare-Reaktion | häufig | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | |
| Neutropenie[f] | sehr häufig | sehr häufig |
| Anämie[g] | sehr häufig | häufig |
| Thrombozytopenie[h] | sehr häufig | häufig |
| Lymphopenie[i] | sehr häufig | häufig |
| febrile Neutropenie | häufig | häufig |
| Hämophagozytische Lymphohistiozytose[j] | gelegentlich | selten |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | |
| Zytokinfreisetzungssyndrom[j] | sehr häufig | häufig |
| Hypogammaglobulinämie | sehr häufig | gelegentlich |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | |
| verminderter Appetit | sehr häufig | gelegentlich |
| Hypokaliämie | häufig | häufig |
| Hypophosphatämie | häufig | häufig |
| Hypomagnesiämie | häufig | gelegentlich |
| Tumorlysesyndrom[k] | häufig | gelegentlich |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | |
| Kopfschmerzen | sehr häufig | gelegentlich |
| Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom[j] | häufig | gelegentlich |
| **Herzerkrankungen** | | |
| Herzrhythmusstörungen[l] | häufig | gelegentlich |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | |
| Pleuraerguss | häufig | häufig |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | |
| Diarrhö | sehr häufig | gelegentlich |
| Abdominalschmerzen[m] | sehr häufig | häufig |
| Übelkeit | sehr häufig | gelegentlich |
| Erbrechen | häufig | gelegentlich |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | |
| Ausschlag[n] | sehr häufig | |
| Pruritus | häufig | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | |
| Schmerzen des Bewegungsapparates[o] | sehr häufig | häufig |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle[p] | sehr häufig | |

| Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung | Alle Grade | Grad 3–4 |
|---|---|---|
| Ermüdung/Fatigue[q] | sehr häufig | häufig |
| Fieber[r] | sehr häufig | häufig |
| Ödem[s] | sehr häufig | häufig |
| **Untersuchungen** | | |
| Alaninaminotransferase erhöht | häufig | häufig |
| Aspartataminotransferase erhöht | häufig | häufig |
| Kreatininwert im Blut erhöht | häufig | |
| Natriumgehalt im Blut vermindert[t] | häufig | gelegentlich |
| Alkalische Phosphatase erhöht | häufig | |

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand NCI CTCAE Version 5.0 eingestuft.
[a] Virusinfektion umfasst COVID-19, Cytomegalievirus-Chorioretinitis, Cytomegalievirus-Colitis, Cytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Cytomegalievirus-Infektion, virale Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-simplex-Reaktivierung, Herpesvirus-Infektion, Herpes zoster, oralen Herpes, postakutes COVID-19-Syndrom und Varicella-Zoster-Virusinfektion.
[b] Pneumonie umfasst COVID-19-Pneumonie und Pneumonie.
[c] Infektion der oberen Atemwege umfasst Laryngitis, Pharyngitis, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Rhinitis, Rhinovirusinfektion und Infektion der oberen Atemwege.
[d] Pilzinfektionen umfasst Candida-Infektionen, Ösophagus-Candidiasis, orale Candidiasis und oropharyngeale Candidiasis.
[e] Sepsis umfasst Bakteriämie, Sepsis und septischen Schock.
[f] Neutropenie umfasst Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl.
[g] Anämie umfasst Anämie und Serumferritin vermindert.
[h] Thrombozytopenie umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie.
[i] Lymphopenie umfasst verminderte Lymphozytenzahl und Lymphopenie.
[j] Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Konsensuskriterien der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) eingestuft.
[k] Klinisches Tumorlysesyndrom wurde nach Cairo-Bishop eingestuft.
[l] Herzrhythmusstörungen umfasst Bradykardie, Sinusbradykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und Tachykardie.
[m] Abdominalschmerzen umfasst Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unterleibsschmerzen, Oberbauchschmerzen und Druckempfindlichkeit im Unterleib.
[n] Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, pustulösen Ausschlag und vesikulären Ausschlag.
[o] Schmerzen des Bewegungsapparates umfasst Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen,
Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Rückenschmerzen.
[p] Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst blaue Flecken an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hypertrophie der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Knoten an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle.
[q] Ermüdung/Fatigue umfasst Asthenie, Fatigue und Lethargie.
[r] Fieber umfasst erhöhte Körpertemperatur und Fieber.
[s] Ödem umfasst Gesichtsödeme, generalisierte Ödeme, Ödeme, periphere Ödeme, periphere Schwellungen, Schwellungen und Schwellung des Gesichts.
[t] Verminderter Natriumgehalt im Blut umfasst verringerten Natriumgehalt im Blut und Hyponatriämie.

**Tabelle 9 Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden**

| Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung | Alle Grade | Grad 3–4 |
|---|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | |
| Infektionen der oberen Atemwege[a] | Sehr häufig | Häufig |
| COVID-19[b] | Sehr häufig | Häufig[#] |
| Pneumonie[c] | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Cytomegalievirus-Infektion[d] | Häufig | Häufig[#] |
| Herpesvirus-Infektion[e] | Häufig | Gelegentlich[#] |
| Pilzinfektion[f] | Häufig | Gelegentlich |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | |
| Neutropenie[g] | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Anämie[h] | Sehr häufig | Häufig[#] |
| Thrombozytopenie[i] | Sehr häufig | Häufig |
| Lymphopenie[j] | Sehr häufig | Sehr häufig |

| Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung | Alle Grade | Grad 3–4 |
|---|---|---|
| Febrile Neutropenie | Häufig | Häufig |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | |
| Zytokinfreisetzungssyndrom‡ | Sehr häufig | |
| Hypogammaglobulinämie[k] | Sehr häufig | Gelegentlich |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | |
| Schlaflosigkeit | Sehr häufig | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | |
| Neurologische Veränderungen[l] | Sehr häufig | |
| Kopfschmerzen | Sehr häufig | |
| Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom‡ | Gelegentlich | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | |
| Diarrhö | Sehr häufig | Häufig# |
| Obstipation | Sehr häufig | Gelegentlich# |
| Übelkeit | Sehr häufig | |
| Mukositis[m] | Häufig | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | |
| Ausschlag[n] | Sehr häufig | Sehr häufig# |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | |
| Ermüdung/Fatigue[o] | Sehr häufig | Häufig# |
| Reaktionen an der Injektionsstelle[p] | Sehr häufig | |
| Fieber | Sehr häufig | Gelegentlich# |
| **Untersuchungen** | | |
| Kaliumgehalt im Blut vermindert[q] | Sehr häufig | Häufig# |
| Alaninaminotransferase erhöht | Sehr häufig | Häufig# |
| Aspartataminotransferase erhöht | Sehr häufig | Häufig# |

§Nebenwirkungen wurden anhand von CTCAE Version 5.0 eingestuft.
‡CRS und ICANS wurden gemäß den ASTCT-Konsensuskriterien eingestuft (Lee et al., 2019).
#Es traten nur Nebenwirkungen des Grads 3 auf.
[a]Infektionen der oberen Atemwege umfasst akute Sinusitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege.
[b]COVID-19 umfasst COVID-19, COVID-19-Pneumonie, Coronavirus-Infektion und Coronavirus-Pneumonie.
[c]Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Exazerbation der Bronchiektasie durch Infektion, *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, Pneumonie, Pneumonie durch Acinetobacter, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Cytomegalievirus, Pneumonie durch Pilze, Haemophilus-Pneumonie, grippale Pneumonie, Pneumonie durch Legionella, Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Parainfluenzavirus, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Pseudomonas, Pneumonie durch Respiratorisches Synzytial-Virus und virale Pneumonie.
[d]Cytomegalievirus-Infektion umfasst Cytomegalievirus-Chorioretinitis, Cytomegalievirus-Colitis, Cytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Cytomegalievirus-Infektion und Virämie durch Cytomegalievirus.
[e]Herpesvirus-Infektion umfasst kongenitale Herpes-simplex-Infektion, Herpes simplex, Herpes-simplex-Reaktivierung, Herpesvirus-Infektion, Herpes zoster, oralen Herpes und Varizella-Zoster-Virusinfektion.
[f]Pilzinfektion umfasst Candida-Infektion, orale Candidose, Haut-Candidose und vulvovaginale Candidose.
[g]Neutropenie umfasst Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl.
[h]Anämie umfasst Anämie und Serumferritin vermindert.
[i]Thrombozytopenie umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie.
[j]Lymphopenie umfasst verminderte Lymphozytenzahl und Lymphopenie.
[k]Hypogammaglobulinämie umfasst Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Hypogammaglobulinämie, Hypoglobulinämie und Immunglobuline erniedrigt.
[l]Neurologische Veränderungen umfassen Gleichgewichtsstörung, Gehirnnebel, kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, Aufmerksamkeitsstörung, Dysphonie, essentiellen Tremor, Hypakusis, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tremor und Vertigo.
[m]Mukositis umfasst aphthöses Ulkus, Mundulzeration, Schleimhautinfektion, Schleimhautentzündung, Schmerzen im Oropharynx und Stomatitis.
[n]Ausschlag umfasst Ausschlag an der Applikationsstelle, Blase, Ausschlag an der Katheterstelle, Dermatitis, Erythem, Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Exfoliation der Haut, Hautreaktion, toxischer Hautausschlag und Urtikaria.
[o]Ermüdung/Fatigue umfasst Asthenie, Fatigue, Lethargie, Unwohlsein.
[p]Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst Cellulitis an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Knoten an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.
[q]Verminderter Kaliumgehalt im Blut umfasst Hypokaliämie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Zytokinfreisetzungssyndrom*

Epcoritamab-Monotherapie

*Zweistufiges Aufdosierungsschema (Großzelliges B-Zell-Lymphom und Follikuläres Lymphom)*

In der Studie GCT3013-01 trat ein CRS jeglichen Grads bei 58 % (171/296) der mit Epcoritamab nach dem zweistufigen Aufdosierungsschema behandelten Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom und follikulärem Lymphom auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 35 %, des Grads 2 auf 21 % und des Grads 3 auf 2,4 % der Patienten. Bei 21 % der Patienten wurde ein rekurrentes CRS beobachtet. Ein CRS jeglichen Grads trat bei 9,8 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1), bei 13 % nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 51 % nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 15), bei 6,5 % nach der zweiten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22) und bei 3,7 % nach der dritten vollen Dosis (Zyklus 2 Tag 1) oder später auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 2 Tage (Spannweite: 1 bis 12 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 19,3 Stunden (Spannweite: < 0,1 bis 7 Tage). Das CRS klang bei 99 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 54 Tage).

Bei den 171 Patienten, bei denen ein CRS auftrat, waren die häufigsten Anzeichen und Symptome eines CRS Fieber (99 %), Hypotonie (32 %) und Hypoxie (16 %). Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei ≥ 3 % der Patienten beobachtet wurden, bestanden in Schüttelfrost (11 %), Tachykardie (einschließlich Sinustachykardie (11 %)), Kopfschmerzen (8,2 %), Übelkeit (4,7 %) und Erbrechen (4,1 %). Bei 4,1 % der Patienten ging das CRS mit vorübergehend erhöhten Leberenzymwerten (ALT oder AST > 3 x ULN) einher. Siehe Leitlinie für die Überwachung und Behandlung, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

*Dreistufiges Aufdosierungsschema (Follikuläres Lymphom)*
In der Studie GCT3013-01 trat ein CRS jeglichen Grads bei 49 % (42/86) der mit Epcoritamab nach dem für follikuläres Lymphom empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema behandelten Patienten auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 40 %, des Grads 2 auf 9 %. Es wurden keine CRS-Ereignisse des Grads ≥ 3 berichtet. Bei 23 % der Patienten wurde ein rekurrentes CRS beobachtet. Die meisten CRS-Ereignisse traten während Zyklus 1 auf, in dem bei 48 % der Patienten ein Ereignis berichtet wurde. In Zyklus 1 trat ein CRS bei 12 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1) auf, bei 5,9 % der Patienten nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 15 % der Patienten nach der zweiten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 15) und bei 37 % der Patienten nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 59 Stunden (Spannweite: 1 bis 8 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 61 Stunden (Spannweite: 1 bis 8 Tage). Das CRS klang bei 100 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 14 Tage).

Schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund von CRS traten bei 28 % der Patienten auf, die Epcoritamab erhielten. Bei 19 % der Patienten, die Epcoritamab erhielten, kam es aufgrund von CRS zu Dosisverzögerungen.

Bei den 42 Patienten, bei denen unter der empfohlenen Dosis ein CRS auftrat, waren die häufigsten (≥ 10 %) Anzeichen und Symptome eines CRS Fieber (100 %) und Hypotonie (14 %). Zusätzlich zur Anwendung von Corticosteroiden wurde bei 12 % der Patienten Tocilizumab zur Behandlung des CRS-Ereignisses eingesetzt.

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat ein CRS jeglichen Grads bei 26 % (35/133) der Patienten auf, die mit Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 betrug 21 % (28/133) und die des Grads 2 lag bei 5,3 % (7/133). Zum Zeitpunkt der Analyse wurden keine CRS-Ereignisse des Grads ≥ 3 berichtet. Bei 10 % (13/133) der Patienten wurde ein rekurrentes CRS beobachtet. Die meisten CRS-Ereignisse (88 %) traten im Verlauf von Zyklus 1 auf. In Zyklus 1 trat ein CRS bei 6 % (8/133) der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1) auf, bei 3,8 % (5/133) der Patienten nach der ersten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 2,3 % (3/132) der Patienten nach der zweiten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 15) und bei 19 % (25/132) der Patienten nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis über alle Dosierungen hinweg betrug 78 Stunden (Spannweite: 0,2 bis 12 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen 48-mg-Dosis betrug 41 Stunden (Spannweite: 0,3 bis 12 Tage). Das CRS klang bei 100 % der Patienten wieder ab und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 0,1 bis 26 Tage).

*Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom*

Epcoritamab-Monotherapie

In der Studie GCT3013-01 trat bei 4,7 % (18/382) der mit Epcoritamab behandelten Patienten ein ICANS auf; bei 3,1 % handelte es sich um ein ICANS des Grads 1 und bei 1,3 % um ein ICANS des Grads 2. Bei einem Patienten (0,3 %) kam es zu einem ICANS-Ereignis des Grads 5 (tödlicher Verlauf). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines ICANS nach Beginn der Epcoritamab-Behandlung (Zyklus 1 Tag 1) betrug 18 Tage (Spannweite: 8 bis 141 Tage). Das ICANS klang bei 94 % (17/18) der Patienten unter unterstützender Behandlung ab. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des ICANS lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 9 Tage). Bei den 18 Patienten mit ICANS setzte das ICANS in 11 % der Fälle vor dem CRS ein, in 44 % parallel zum CRS, in 17 % nach dem CRS und in 28 % ohne CRS.

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat ein ICANS bei 0,8 % (1/133) der Patienten mit FL auf, die mit Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, wobei es sich um ein einzelnes Ereignis des Grads 1 handelte. Das ICANS trat nach der 48 mg-Dosis an Tag 22 von Zyklus 1 auf und klang innerhalb von 3 Tagen ab.

*Schwerwiegende Infektionen*

Epcoritamab-Monotherapie

*Großzelliges B-Zell-Lymphom*
In der Studie GCT3013-01 wurden bei 25 % (41/167) der mit Epcoritamab behandelten Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom schwerwiegende Infektionen jeglichen Grads beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (6,6 %), COVID-19-Pneumonie (4,2 %), Pneumonie (3,6 %), Sepsis (2,4 %), Infektion der oberen Atemwege (1,8 %), Bakteriämie (1,2 %) und septischen Schock (1,2 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 56 Tage (Spannweite: 4 bis 631 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 4 bis 125 Tage). Bei 7 (4,2 %) Patienten traten Infektionen des Grads 5 auf.

*Follikuläres Lymphom*
In der Studie GCT3013-01 wurden bei 32 % (68/215) der mit Epcoritamab behandelten Patienten mit follikulärem Lymphom schwerwiegende Infektionen jeglichen Grads beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (8,8 %), COVID-19-Pneumonie (5,6 %), Pneumonie (3,7 %), Harnwegsinfektionen (1,9 %) und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (1,4 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 81 Tage (Spannweite: 1 bis 636 Tage); die mediane Dauer lag bei 18 Tagen (Spannweite: 4 bis 249 Tage). Infektionen vom Grad 5 traten bei 8 (3,7 %) Patienten auf, von denen 6 (2,8 %) auf COVID-19 oder eine COVID-19-Pneumonie zurückzuführen waren.

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 wurden bei 33 % (81/243) der Patienten mit FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, schwerwiegende Infektionen, darunter opportunistische Infektionen, beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie (10 %), COVID-19 (4,5 %) und COVID-19-Pneumonie (3,7 %). Die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug 91 Tage (Spannweite: 2 bis 418 Tage); die mediane Dauer betrug 13 Tage (Spannweite: 1 bis 123 Tage).

*Neutropenie*

Epcoritamab-Monotherapie

In der Studie GCT3013-01 trat eine Neutropenie jeglichen Grads bei 28 % (105/382) der Patienten auf, darunter Ereignisse des Grads 3–4 in 23 % der Fälle. Die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl betrug im Median 65 Tage (Spannweite: 2 bis 750 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 2 bis 415 Tage). Von den 105 Patienten, bei denen es zu einer Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl kam, erhielten 61 % G-CSF zur Behandlung dieser Ereignisse.

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat eine Neutropenie jeglichen Grads bei 74 % (180/243) der Patienten auf, darunter Ereignisse des Grads 3 bei 27 % (66/243) der Patienten und Ereignisse des Grads 4 bei 42 % (101/243) der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl betrug 57 Tage (Spannweite: 2 bis 377 Tage), und die mediane Dauer betrug 22 Tage (Spannweite: 3 bis 219 Tage). Von den 167 Patienten mit Neutropenie/verminderter Neutrophilenzahl des Grads 3–4 erhielten 87 % (146/167) G-CSF zur Behandlung dieser Ereignisse.

*Tumorlysesyndrom*

Epcoritamab-Monotherapie

In der Studie GCT3013-01 trat bei 1,0 % (4/382) der Patienten ein TLS auf. Die Zeitspanne bis zum Einsetzen betrug im Median 18 Tage (Spannweite 8 bis 33 Tage), und die mediane Dauer betrug 3 Tage (Spannweite 2 bis 4 Tage).

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat bei einem (1) Patienten ein Labor-TLS auf. Das Ereignis trat an Tag 10 von Zyklus 1 auf und klang innerhalb von 6 Tagen ab. Ein klinisches TLS wurde bei Patienten mit FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, nicht beobachtet.

*Tumor-Flare-Reaktion*

Epcoritamab-Monotherapie

In der Studie GCT3013-01 trat bei 1,6 % (6/382) der Patienten eine Tumor-Flare-Reaktion auf, in allen Fällen Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 19,5 Tage (Spannweite 9 bis 34 Tage) und die mediane Dauer betrug 9 Tage (Spannweite 1 bis 50 Tage).

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat bei 1,2 % (3/243) der Patienten eine Tumor-Flare-Reaktion auf, die bei 0,8 % (2/243) der Patienten von Grad 2 und bei 0,4 % (1/243) der Patienten von Grad 3 war. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 8 Tage (Spannweite 7 bis 20 Tage) und die mediane Dauer betrug 7,5 Tage (Spannweite 3 bis 12 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

**Deutschland**
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

### 4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX27

Wirkmechanismus

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer IgG1-Antikörper, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop von CD20 auf B-Zellen und an CD3 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).

In präklinischen Prüfungen führte die Kombination von Epcoritamab und Rituximab nicht zu funktionellen Beeinträchtigungen und resultierte in komplementärer, durch NK-Zellen vermittelter antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) sowie T-Zell-vermittelter Zytotoxizität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Epcoritamab induzierte einen schnellen und anhaltenden Abbau zirkulierender B-Zellen (definiert als CD19-B-Zellzahl ≤ 10 Zellen/µl) bei den Patienten mit nachweisbaren B-Zellen zu Behandlungsbeginn. Bei 21 % der Patienten (N = 33) mit DLBCL und bei 50 % der Patienten (N = 56) mit FL waren zu Behandlungsbeginn zirkulierende B-Zellen nachweisbar. Eine vorübergehende Verringerung zirkulierender T-Zellen wurde unmittelbar nach jeder Dosis in Zyklus 1 beobachtet, gefolgt von einer T-Zell-Expansion in den nachfolgenden Zyklen.

In der Studie GCT3013-01 kam es nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab nach dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema bei Patienten mit LBCL zu einer vorübergehenden und moderaten Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen ausgewählter Zytokine (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 und IL-10), hauptsächlich nach der ersten vollen Dosis (48 mg), die 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung ihren Spitzenwert erreichte. Die Zytokinwerte gingen vor der nächsten vollen Dosis wieder zur Baseline zurück,

dennoch wurden auch nach Zyklus 1 erhöhte Zytokinwerte beobachtet.
In der Studie GCT3013-01 blieben die mit dem CRS-Risiko zusammenhängenden medianen IL-6-Werte nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema bei Patienten mit FL nach jeder Dosis in Zyklus 1 und darüber hinaus konstant niedrig, insbesondere nach der ersten vollen Dosis, verglichen mit Patienten, die das zweistufige Aufdosierungsschema erhielten.

Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. Die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden ADA betrug mit dem zweistufigen Aufdosierungsschema (0,16/0,8/48 mg) in der kombinierten DLBCL- und FL-Population in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 jeweils 3,4 % (3,4 % positiv, 93,9 % negativ und 2,7 % unbestimmbar, N = 261 auswertbare Patienten) bzw. 3,3 % (3,3 % positiv, 95 % negativ und 1,7 % unbestimmbar, N = 60 auswertbare Patienten).
In der Studie GCT3013-01 lag die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden ADA mit dem dreistufigen Aufdosierungsschema (0,16/0,8/3/48 mg) in der FL-Optimierungskohorte bei 7 % (7 % positiv, 91,5 % negativ und 1,4 % unbestimmbar, N = 71 auswertbare Patienten). Ein Patient wird als unbestimmbar eingestuft, wenn der Patient zu Studienbeginn als ADA-positiv bestätigt ist, während der Behandlung jedoch kein bestätigtes positives Ergebnis vorliegt oder wenn in den Behandlungsunterlagen bestätigt wurde, dass der Titer gleich oder niedriger als der Ausgangswert ist.

Anti-Epcoritamab-Antikörper entwickelten sich bei 2,1 % der Patienten (5 von 238) mit FL, die in der Studie M20-638 mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (bis zu 12 Zyklen) behandelt wurden.

Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, die Daten dazu sind jedoch noch begrenzt. Neutralisierende Antikörper wurden nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*
Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären großzelligen B-Zell-Lymphom (LBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), beurteilt wurde. Die Studie gliederte sich in einen Teil mit Dosiseskalation und in einen Erweiterungsteil. Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale aNHL-Kohorte bestand aus Patienten mit LBCL (N = 157), einschließlich Patienten mit DLBCL (N = 139, davon hatten 12 Patienten MYC-, BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, d. h. DH/TH), mit hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL) (N = 9), mit follikulärem Lymphom Grad 3B (FL) (N = 5) und Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) (N = 4). In der DLBCL-Kohorte wiesen 29 % (40/139) der Patienten ein aufgrund eines indolenten Lymphoms transformiertes DLBCL auf. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen ein anhand eines repräsentativen Pathologieberichts dokumentiertes CD20-B-Zell-Neoplasma nach WHO-Klassifizierung 2016 oder 2008 vorlag, eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) fehlgeschlagen war oder die für eine autologe HSCT nicht in Frage kamen, sowie Patienten mit einer Lymphozytenzahl < $5 \times 10^9$/l und Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper erhalten hatten.
Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom, Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden chronischen Infektionen sowie Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferase-Werten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze, kardialer Auswurffraktion von weniger als 45 % und bekannten klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen. Die Wirksamkeit wurde bei 139 Patienten mit DLBCL untersucht, die in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, mindestens eine Dosis Epcoritamab s.c. erhalten hatten. Die Epcoritamab-Monotherapie wurde gemäß dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10 Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit DLBCL in der Studie GCT3013-01**

| Merkmale | (N = 139) |
|---|---|
| Alter | |
| Median, Jahre (min., max.) | 66 (22; 83) |
| < 65 Jahre, n (%) | 66 (47) |
| 65 bis < 75 Jahre, n (%) | 44 (32) |
| ≥ 75 Jahre, n (%) | 29 (21) |
| Männer, n (%) | 85 (61) |
| Ethnische Zugehörigkeit, n (%): | |

| Merkmale | (N = 139) |
|---|---|
| Kaukasisch | 84 (60) |
| Asiatisch | 27 (19) |
| Sonstige | 5 (4) |
| nicht berichtet | 23 (17) |
| ECOG-Performance-Status, n (%) | |
| 0 | 67 (48) |
| 1 | 67 (48) |
| 2 | 5 (4) |
| Krankheitsstadium[c] bei Erstdiagnose, n (%) | |
| III | 16 (12) |
| IV | 86 (62) |
| Anzahl der vorherigen Linien einer Lymphom-Therapie | |
| Median (min., max.) | 3 (2; 11) |
| 2, n (%) | 41 (30) |
| 3, n (%) | 47 (34) |
| ≥ 4, n (%) | 51 (37) |
| DLBCL-Anamnese; n (%) | |
| de-novo-DLBCL | 97 (70) |
| aus einem indolenten Lymphom transformiertes DLBCL | 40 (29) |
| FISH-Analyse gemäß Zentrallabor[d], N = 88 | |
| Double-Hit-/Triple-Hit-Lymphom, n (%) | 12 (14) |
| vorherige autologe HSCT | 26 (19) |
| vorherige Therapie; n (%) | |
| vorherige CAR-T | 53 (38) |
| primär refraktäre Erkrankung[a] | 82 (59) |
| refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinander folgenden Linien einer vorherigen Lymphom-Therapie[b] | 104 (75) |
| refraktär gegenüber der letzten Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie[b] | 114 (82) |
| refraktär gegenüber einer vorherigen Anti-CD20-Therapie | 117 (84) |
| refraktär gegenüber CAR-T | 39 (28) |

[a] Eine Erkrankung gilt als primär refraktär, wenn der Patient auf eine Frontline-Lymphom-Therapie nicht angesprochen hat.
[b] Eine Erkrankung gilt als refraktär, wenn der Patient entweder eine Krankheitsprogression während der Therapie oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Abschluss der Therapie erlitten hat. Eine Erkrankung gilt als rezidivierend, wenn sie ≥ 6 Monate nach Abschluss der Therapie wieder aufgetreten ist.
[c] Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation.
[d] Anhand verfügbarer diagnostischer Baseline-Tumorgewebeschnitte von 88 DLBCL-Patienten wurde eine Post-hoc-FISH-Analyse im Zentrallabor durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), die von einer unabhängigen Bewertungskommission (*independent review committee*, IRC) gemäß Lugano-Kriterien (2014) bewertet wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 15,7 Monate (Spannweite: 0,3–23,5 Monate). Die mediane Expositionsdauer lag bei 4,1 Monaten (Spannweite: 0–23 Monate).

Tabelle 11 Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit DLBCL[a]

| Endpunkt<br>IRC-Beurteilung | Epcoritamab<br>(N = 139) |
|---|---|
| ORR[b], n (%) | 86 (62) |
| (95 %-KI) | (53,3; 70) |
| CR[b], n (%) | 54 (39) |
| (95 %-KI) | (30,7; 47,5) |
| PR, n (%) | 32 (23) |
| (95 %-KI) | (16,3; 30,9) |
| DOR[b] | |
| Median (95 %-KI), Monate | 15,5 (9,7; n. e.) |
| DOCR[b] | |
| Median (95 %-KI), Monate | n. e. (12,0; n. e.) |
| TTR, Median (Spannweite), Monate | 1,4 (1; 8,4) |

| Endpunkt<br>IRC-Beurteilung | Epcoritamab<br>(N = 139) |
|---|---|
| KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*);<br>IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*);<br>ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*);<br>TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*)<br>[a] gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC)<br>[b] beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten | |

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 2,6 Monate (Spannweite: 1,2–10,2 Monate).

*Follikuläres Lymphom*

M20-638

Die Studie M20-638 war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zur Beurteilung von Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach einer vorherigen Therapielinie. Die Patienten wurden auf eine Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab oder Lenalidomid und Rituximab allein randomisiert. Die Studie schloss Patienten mit histologisch bestätigtem klassischem FL (früher FL Grad 1 bis 3a) im Stadium II, III oder IV ohne Nachweis einer histologischen Transformation zu einem aggressiven Lymphom und CD20+-Erkrankung basierend auf dem jüngsten repräsentativen Pathologiebericht gemäß der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation ein, die eine R/R-Erkrankung nach Behandlung mit mindestens einer vorherigen Anti-Lymphom-Therapie, die einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie enthielt, einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status 0 bis 2, keine dokumentierte Refraktärität gegenüber Lenalidomid, keine Lenalidomid-Exposition in den letzten 12 Monaten vor der Randomisierung und eine Notwendigkeit der Einleitung einer Behandlung nach Einschätzung des Prüfers aufgrund von Symptomen und/oder der Krankheitslast (z. B. GELF-Kriterien) aufwiesen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter ZNS-Beteiligung des Lymphoms, Patienten mit vorherigem Allotransplantat, bekannter aktiver Infektion, bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min, Alanintransaminase-Werten über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze und einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung. Die Patienten erhielten Epcoritamab in 28-tägigen Zyklen über insgesamt 12 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten von inakzeptabler Toxizität, je nachdem, was zuerst eintrat.

Epcoritamab wurde im empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15 und 48 mg an Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–12: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

In beiden Behandlungsarmen wurde Lenalidomid oral in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich von Tag 1 bis 21 über 12 Zyklen verabreicht, während Rituximab intravenös in einer Dosierung von 375 mg/m$^2$ an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 verabreicht wurde, gefolgt von einer Verabreichung an Tag 1 von Zyklus 2 bis 5.

Die in Tabelle 12 aufgeführten demografischen Daten und krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale basieren auf der Intent-to-Treat(ITT)-Population.

**Tabelle 12 Demografische Daten und krankheitsbezogene Ausgangsmerkmale von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL in der Studie M20-638**

| Parameter | Epcoritamab + Lenalidomid und Rituximab (N = 243) | Lenalidomid und Rituximab (N = 245) |
|---|---|---|
| Alter, Jahre | | |
| Median (Spannweite) | 60 (30; 84) | 63 (24; 89) |
| Altersverteilung, n (%) | | |
| < 65 Jahre | 155 (64) | 139 (57) |
| 65 bis < 75 Jahre | 68 (28) | 71 (29) |
| ≥ 75 Jahre | 20 (8) | 35 (14) |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 139 (57) | 138 (56) |
| Ethnische Zugehörigkeit, n (%) | | |
| Kaukasisch | 168 (71) | 184 (76) |
| Asiatisch | 63 (27) | 54 (22) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 6 (3) | 2 (0,8) |
| Ureinwohner Amerikas oder Alaskas | 0 | 1 (0,4) |
| Mehrere | 1 (0,4) | 1 (0,4) |

| Parameter | Epcoritamab + Lenalidomid und Rituximab (N = 243) | Lenalidomid und Rituximab (N = 245) |
|---|---|---|
| Keine Angabe | 5 | 3 |
| ECOG-Performance-Status, n (%) | | |
| 0 | 166 (68) | 170 (69) |
| 1 | 72 (30) | 68 (28) |
| 2 | 5 (2) | 7 (3) |
| Ann-Arbor-Stadium, n (%) | | |
| II | 37 (15) | 44 (18) |
| III | 74 (31) | 68 (28) |
| IV | 132 (54) | 133 (54) |
| Größere Tumormasse[a], n (%) | 76 (32) | 84 (35) |
| FLIPI bei Baseline, n (%) | | |
| 0–1 | 63 (26) | 56 (23) |
| 2 | 79 (33) | 76 (31) |
| 3–5 | 100 (41) | 113 (46) |
| Anzahl vorheriger Therapielinien | | |
| Median (min., max.) | 1 (1; 7) | 1 (1; 6) |
| 1, n (%) | 145 (60) | 141 (58) |
| 2, n (%) | 58 (24) | 61 (25) |
| ≥ 3, n (%) | 40 (17) | 43 (18) |
| Vorherige SCT, n (%) | 23 (10) | 18 (7) |
| Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie, n (%) | 84 (35) | 82 (34) |
| Refraktär sowohl gegenüber Anti-CD20- als auch Alkylanstherapie, n (%) | 91 (37) | 91 (37) |
| POD24, n (%) | 106 (44) | 93 (38) |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index; SCT = Stammzelltransplantation; POD24 = Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten.
[a]Nodal oder extranodal > 6 cm.

Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage von zwei primären Endpunkten bestimmt, und zwar dem progressionsfreien Überleben (*progression free survival*, PFS) und der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) gemäß den Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (*Independent Review Committee*, IRC). Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren das vollständige Ansprechen (*complete response*, CR) und das Gesamtüberleben (*overall survival,* OS). Die Studie M20-638 zeigte für Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl des PFS als auch der ORR laut IRC-Bewertung im Vergleich zu Lenalidomid und Rituximab allein. In der ITT-Population betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung bei Patienten, die auf die Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab randomisiert wurden, 14,8 Monate (Spannweite: 0 bis 31). Die mediane Nachbeobachtungsdauer bei Patienten, die für Lenalidomid und Rituximab allein randomisiert wurden, betrug 14,6 Monate (Spannweite: 0 bis 30). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

**Tabelle 13 Wirksamkeitsergebnisse in der Studie M20-638 bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL**

| Endpunkt[a] | Epcoritamab + Lenalidomid und Rituximab | Lenalidomid und Rituximab |
|---|---|---|
| | (N = 243) | (N = 245) |
| PFS[b] | | |
| Anzahl Ereignisse, n (%) | 23 (9) | 75 (31) |
| Progression der Erkrankung | 19 (83) | 63 (84) |
| Tod | 4 (17) | 12 (16) |
| Median (95 %-KI), Monate | n. e. (21,9; n. e.) | 11,2 (10,5; n. e.) |
| Hazard-Ratio[c] (95 %-KI) | 0,21 (0,13; 0,33) | |
| p-Wert[d] | < 0,0001 | |
| ORR[b, e], n (%) | 111 (96) | 94 (81) |
| (95 %-KI) | (90,2; 98,6) | (72,7; 87,7) |
| p-Wert[f] | < 0,0001 | |
| CRR[b], n (%) | 181 (74) | 106 (43) |
| (95 %-KI) | (68,5; 79,8) | (37,0; 49,7) |
| p-Wert[f] | < 0,0001 | |
| OS | | |
| Anzahl Ereignisse, n (%) | 10 (4,1) | 25 (10,2) |

| | | |
|---|---|---|
| Median (95 %-KI), Monate | n. e. (n. e.; n. e.) | n. e. (n. e.; n. e.) |
| HR (95 %-KI)[g] | 0,38 (0,18; 0,80) | |

PFS = progressionsfreies Überleben (*progression free survival)*; KI = Konfidenzintervall; n. e. = nicht erreicht; CRR = Rate des kompletten Ansprechens (*complete response rate*); ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); OS = Gesamtüberleben *(overall survival)*.

[a]Gemäß Lugano-Kriterien mit PET-CT (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC).

[b]PFS, ORR und CRR zeigten zum Zeitpunkt des Datenstichtags 10. Januar 2025 bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 10,4 Monaten eine statistische Überlegenheit für den Behandlungsarm Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab im Vergleich zum Lenalidomid- und Rituximab-Arm.

[c]Cox-Proportional-Hazards-Ratio, stratifiziert nach Krankheitsverlauf und Region.

[d]Log-Rank-p-Wert (einseitig), stratifiziert nach Krankheitsverlauf und Region.

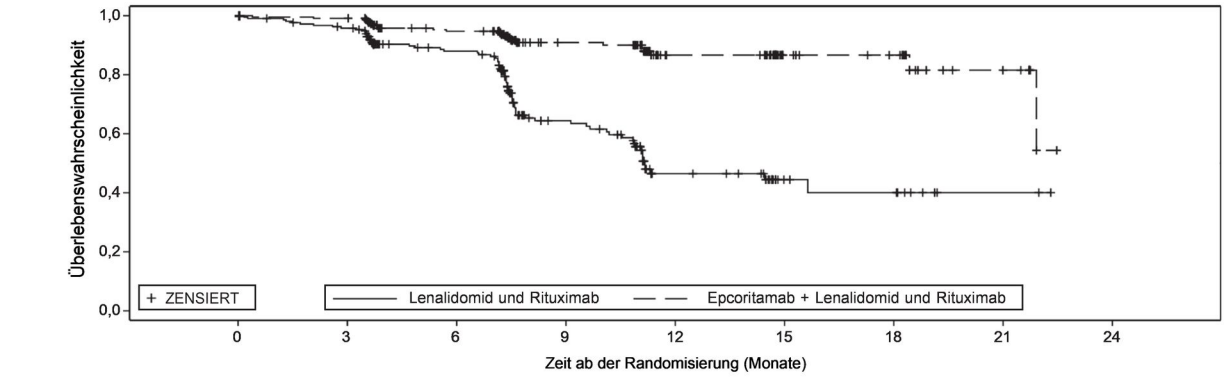
[e]ORR definiert als Anteil der Patienten mit bestem Gesamtansprechen (BOR) von CR oder PR gemäß den Lugano-Kriterien mit PET-CT (2014), ORR wurde bei den ersten 232 randomisierten Patienten getestet, davon 116 Patienten pro Behandlungsarm.

[f]p-Wert (einseitig) gemäß Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Krankheitsverlauf und Region.

[g]OS-Analyse erreichte zum Datenstichtag am 24. Mai 2025 keine statistische Signifikanz und wird zu einem späteren Zeitpunkt erneut ausgewertet.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS gemäß den Lugano-Kriterien 2014 nach IRC-Bewertung ist in Abbildung 1 dargestellt.

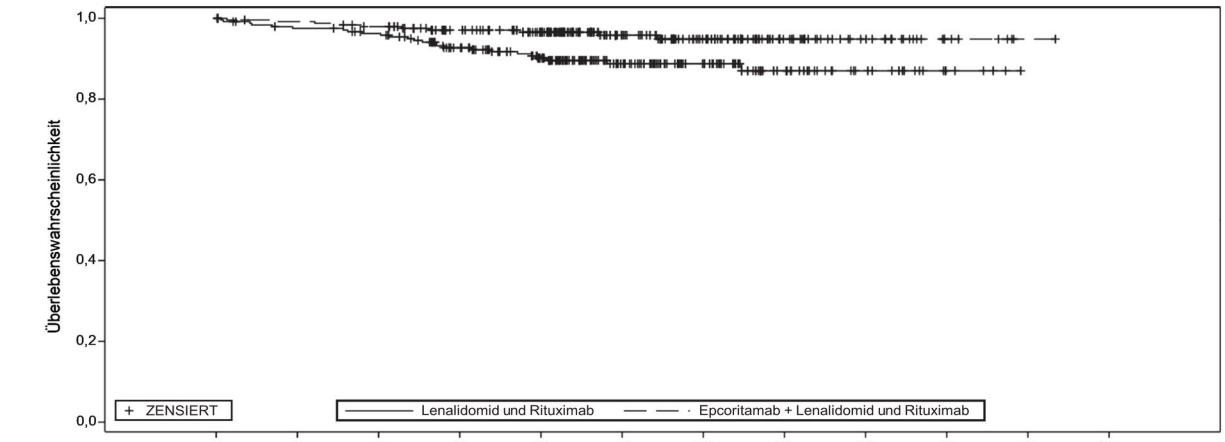
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS (ITT-Population) in der Studie M20-638




| Anzahl Risikopatienten | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lenalidomid und Rituximab | 245 | 203 | 149 | 68 | 28 | 11 | 9 | 2 | 0 |
| Epcoritamab + Lenalidomid und Rituximab | 243 | 224 | 182 | 103 | 57 | 29 | 24 | 8 | 0 |

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (ITT-Population) in der Studie M20-638




| Anzahl Risikopatienten | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lenalidomid und Rituximab | 245 | 233 | 226 | 198 | 162 | 102 | 70 | 34 | 17 | 5 | 0 | 0 |
| Epcoritamab + Lenalidomid und Rituximab | 243 | 240 | 234 | 209 | 182 | 111 | 76 | 40 | 22 | 7 | 1 | 0 |

GCT3013-01

Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie untersucht wurde. Die Studie gliedert sich in einen Teil mit Dosiseskalation, einen Erweiterungsteil und einen Teil zur dreistufigen Dosiserhöhung/-optimierung. Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale iNHL-Kohorte schloss Patienten mit FL ein. Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten musste ein reifes CD20+-B-Zell-Neoplasma gemäß WHO-Klassifikation 2016 oder WHO-Klassifikation 2008 anhand eines repräsentativen Pathologieberichts mit histologisch bestätigtem FL 1–3A bei Erstdiagnose ohne klinische oder pathologische Anzeichen einer Transformation nachgewiesen worden sein. Bei allen Patienten war die Erkrankung nach der letzten vorherigen Therapielinie rezidivierend bzw. refraktär. Zuvor wurden sie mit mindestens zwei Linien einer systemischen antineoplastischen Therapie behandelt, einschließlich mindestens einer monoklonalen Anti-CD20-Antikörper-Therapie und einem Alkylans oder Lenalidomid. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom, Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden aktiven Infektionserkrankungen, Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferasewerten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze und einer kardialen Auswurffraktion von weniger als 45 %. Die Wirksamkeit wurde bei 128 Patienten untersucht, die Epcoritamab subkutan (s.c.) in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, erhalten hatten. Epcoritamab wurde als Monotherapie in einem zweistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die mediane Anzahl der eingeleiteten Zyklen betrug 8 und 60 % der Patienten erhielten 6 Zyklen.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14 Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit FL in der Studie GCT3013-01**

| Merkmale | (N = 128) |
|---|---|
| Alter | |
| Median, Jahre (min., max.) | 65 (39; 84) |
| < 65 Jahre, n (%) | 61 (48) |
| 65 bis < 75 Jahre, n (%) | 50 (39) |
| ≥ 75 Jahre, n (%) | 17 (13) |
| Männer, (%) | 79 (62) |
| Ethnische Zugehörigkeit, n (%) | |
| Kaukasisch | 77 (60) |
| Asiatisch | 7 (6) |
| Sonstige | 2 (1,6) |
| Nicht berichtet | 42 (33) |
| ECOG-Performance-Status, n (%) | |
| 0 | 70 (55) |
| 1 | 51 (40) |
| 2 | 7 (6) |
| Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%) | |
| Median (min., max.) | 3 (2; 9) |
| 2 | 47 (37) |
| 3 | 41 (32) |
| ≥ 4 | 40 (31) |
| Ann-Arbor-Klassifikation, n (%) | |
| Stadium III–IV | 109 (85) |
| FLIPI bei Baseline, n (%) | |
| 2 | 31 (24) |
| 3–5 | 78 (61) |
| Größere Tumormasse, n (%) | 33 (26) |
| Vorherige Therapien, n (%) | |
| Autologe Stammzelltransplantation | 24 (19) |
| Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie | 6 (5) |
| Rituximab plus Lenalidomid | 27 (21) |
| PI3K-Inhibitor | 29 (23) |

| Merkmale | (N = 128) |
|---|---|
| Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der ersten systemischen Therapie | 67 (52) |
| Refraktär gegenüber: | |
| ≥ 2 aufeinanderfolgenden Linien einer vorherigen Lymphom-Therapie | 70 (55) |
| der letzten Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie | 88 (69) |
| einer vorherigen monoklonalen Anti-CD20-Antikörpertherapie | 101 (79) |
| einer monoklonalen Anti-CD20-Antikörper- als auch einer Alkylanstherapie | 90 (70) |

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (*Independent Review Committee*, IRC) bestimmt. Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum DOR betrug 16,2 Monate. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15 Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit FL

| Endpunkt [a]<br>IRC-Beurteilung | Epcoritamab<br>(N = 128) |
|---|---|
| ORR[b], n (%) | 106 (83) |
| (95 %-KI) | (75,1; 88,9) |
| CR[b], n (%) | 81 (63) |
| (95 %-KI) | (54,3; 71,6) |
| PR[b], n (%) | 25 (20) |
| (95 %-KI) | (13,1; 27,5) |
| DOR[b] | |
| Median (95 %-KI), Monate | 21,4 (13,7; n. e.) |
| DOCR[b] | |
| Median (95 %-KI), Monate | n. e. (21,4; n. e.) |
| Geschätzte Rate nach 12 Monaten (95 %-KI) | 78,6 (67,3; 86,4) |
| TTR, Median (Spannweite), Monate | 1,4 (1; 3) |

CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); KI = Konfidenzintervall; ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*)

[a] Gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC)

[b] Beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten.

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 1,5 Monate (Spannweite: 1,2–11,1 Monate).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die zugelassene Indikation eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Epcoritamab in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von reifen B-Zell-Malignomen gemäß pädiatrischem Prüfkonzept (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Epcoritamab-Monotherapie

Die Populationspharmakokinetik nach subkutaner Verabreichung von Epcoritamab wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit subkutaner Resorption erster Ordnung und zielvermittelter Elimination des Wirkstoffs beschrieben. Es wurde eine mäßige bis hohe pharmakokinetische Variabilität von Epcoritamab beobachtet, die durch eine interindividuelle Variabilität (IIV) mit einem Variationskoeffizienten (VarK) zwischen 25,7 % und 137,5 % für die PK-Parameter von Epcoritamab gekennzeichnet ist.

In der Studie GCT3013-01 betrug der geometrische Mittelwert (% VarK) der $C_{max}$ von Epcoritamab bei Patienten mit LBCL basierend auf individuell geschätzten Expositionen anhand populationspharmakokinetischer Modellierung nach dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema mit einer subkutanen Dosis von 48 mg Epcoritamab am Ende des wöchentlichen Dosierungsschemas 10,8 µg/ml (41,7 %) und die $AUC_{0-7d}$ 68,9 Tag*µg/ml (45,1 %). Die $C_{Trough}$ in Woche 12 beläuft sich auf 8,4 (53,3 %) µg/ml. Am Ende des zweiwöchentlichen Schemas beträgt der geometrische Mittelwert (% VarK) der $C_{max}$ von Epcoritamab 7,52 µg/ml (41,1 %) und die $AUC_{0-14d}$ 82,6 Tag*µg/ml (49,3 %). Die $C_{Trough}$ für das zweiwöchentliche Schema beläuft sich auf

4,1 (73,9 %) µg/ml. Während des vierwöchentlichen Schemas liegt der geometrische Mittelwert (% VarK) der $C_{max}$ von Epcoritamab bei 4,76 µg/ml (51,6 %) und die $AUC_{0-28d}$ bei 74,3 Tag*µg/ml (69,5 %) im Fließgleichgewicht. Die $C_{Trough}$ für das vierwöchentliche Schema beträgt 1,2 (130 %) µg/ml.

Die Expositionsparameter von Epcoritamab bei Patienten mit FL entsprachen den Expositionsparametern, die bei Patienten mit LBCL beobachtet wurden. Die Epcoritamab-Exposition ist bei FL-Patienten, die das dreistufige Aufdosierungsschema erhielten, vergleichbar mit den Patienten, die das zweistufige Aufdosierungsschema erhielten, abgesehen von zu erwartenden vorübergehend niedrigeren Talspiegelkonzentrationen in Zyklus 1 Tag 15 nach der zweiten Zwischendosis (3 mg) des dreistufigen Aufdosierungsschemas, verglichen mit der ersten vollen Dosis von 48 mg des zweistufigen Aufdosierungsschemas.

*Resorption*

Die Spitzenkonzentrationen wurden bei Patienten mit LBCL, die die volle Dosis von 48 mg erhielten, etwa nach 3-4 Tagen ($T_{max}$) erreicht.

*Verteilung*

Der geometrische Mittelwert (% VarK) des zentralen Verteilungsvolumens liegt bei 8,27 l (27,5 %) und das scheinbare Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 25,6 l (81,8 %), basierend auf populationspharmakokinetischer Modellierung.

*Biotransformation*

Die Metabolisierung von Epcoritamab wurde nicht direkt untersucht. Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen wird erwartet, dass Epcoritamab über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

*Elimination*

Epcoritamab durchläuft wahrscheinlich eine saturierbare zielvermittelte Clearance. Der geometrische Mittelwert (% VarK) der Clearance (l/Tag) beträgt 0,441 (27,8 %). Die Halbwertszeit von Epcoritamab ist konzentrationsabhängig. Der aus der populationspharmakokinetischen Modellierung abgeleitete geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von Epcoritamab (volle Dosis von 48 mg) lag je nach Anwendungshäufigkeit im Bereich von 22 bis 25 Tagen.

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

Es zeigten sich keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Epcoritamab bei Gabe in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab im Vergleich zu Epcoritamab als Monotherapie (Zyklus-1-AUC und Cavg über die Zyklen 1–3: geometrische Mittelwertdifferenzen von 2 % bzw. 23,7 %).

Besondere Patientengruppen

Nach Bereinigung um Unterschiede des Körpergewichts wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters (20–89 Jahre), Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit (kaukasisch, asiatisch und sonstige), von leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 ml/min bis CrCl < 90 ml/min) und leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1- bis 1,5-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab beobachtet (AUC in Zyklus 1 innerhalb von etwa 36 %). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) wurden nicht untersucht. Es liegen nur sehr begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert, N = 1) vor. Die Pharmakokinetik von Epcoritamab ist daher in diesen Populationen nicht bekannt.

Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen besitzt das Körpergewicht (39–172 kg) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab. Auf Basis einer Expositions-Wirkungs-Analyse und klinischer Daten ist die Auswirkung des Körpergewichts auf die Exposition bei Patienten mit entweder niedrigem Körpergewicht (z. B. 46 kg) oder hohem Körpergewicht (z. B. 105 kg) und über Körpergewichtskategorien hinweg (< 65 kg, 65 bis < 85 kg, ≥ 85 kg) nicht klinisch relevant.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Epcoritamab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Pharmakologie und/oder Toxikologie

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Epcoritamab durchgeführt.
Bei Cynomolgusaffen wurden Wirkungen beobachtet, die im Allgemeinen mit dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Epcoritamab in Einklang standen. Diese Befunde umfassten dosisabhängige klinische Anzeichen (u. a. Erbrechen, verminderte Aktivität und Mortalität bei hohen Dosen) sowie Zytokinfreisetzung, reversible hämatologische Veränderungen, reversible B-Zell-Depletion im peripheren Blut und reversible Verminderung der lymphatischen Zellularität im sekundären lymphatischen Gewebe.

Mutagenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Mutagenität durchgeführt.

Kanzerogenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt. In einer 5-wöchigen Studie zur allgemeinen Toxizität nach intravenöser Gabe verursachte Epcoritamab in Dosen von bis zu 1 mg/kg/Woche jedoch keine toxikologischen Veränderungen der Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Cynomolgusaffen. Die AUC-Expositionen (zeitlich gemittelt über 7 Tage) unter der hohen Dosis bei Cynomolgusaffen waren vergleichbar mit denen von Patienten ($AUC_{0-7d}$), die die empfohlene Dosis erhielten.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure
Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Zubereitetes Epcoritamab
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren. Vor der Anwendung soll die Epcoritamab-Lösung Raumtemperatur annehmen. Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Epcoritamab-Lösung zu verwerfen.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach erstem Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummistopfen, der am Kontaktpunkt mit Fluorpolymer beschichtet ist, und einem Aluminiumsiegel mit orangener Flip-off-Kappe aus Plastik, die 48 mg pro 0,8 ml Injektionslösung enthält.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und als subkutane Injektion verabreicht werden.
Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Abschnitt 4.2 angewendet.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Die Injektionslösung sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Anweisungen zur Zubereitung der vollen Dosis (48 mg) – Keine Verdünnung erforderlich
**Die Tepkinly-Durchstechflasche mit 48 mg enthält eine gebrauchsfertige Lösung, die vor der Anwendung nicht mehr verdünnt werden muss.**
Die Zubereitung von Epcoritamab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss nicht filtriert werden.

| |
|---|
| 1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten |
| a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 48 mg mit der **orangenen** Kappe aus dem Kühlschrank. |
| b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. |

| |
|---|
| c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken.<br>Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln. |
| 2) Entnahme der Dosis<br>Ziehen Sie **0,8 ml Epcoritamab** in eine Spritze auf. |
| 3) Spritze kennzeichnen<br>Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (48 mg), das Datum und die Uhrzeit auf der Spritze.<br>Zur Aufbewahrung von zubereitetem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3. |
| 4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. |

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1759/002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. September 2023
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2025

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 11. SCHULUNGSMATERIAL

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes auf der Fachinformation mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse:

arzneimittelsuche.abbvie.de/results.html?q=tepkinly&nodeType=damSearchTag

LAB-10012