

[Summarized Information](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

Product Name	epcoritamab
Active substance	epcoritamab

<p>Indication and conditions of use</p>	<p>Relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma (including transformations from indolent lymphomas), previously treated with at least 2 lines of systemic antineoplastic therapy including anti-CD20 mAb-containing combination chemotherapy since lymphoma diagnosis.</p>
<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ The patient is suffering from R/R Diffuse Large B-cell Lymphoma ○ The patient is ≥ 18 years old ○ Histologically confirmed diffuse CD20+ large B-cell lymphoma including transformations from indolent lymphomas ○ The patient is not eligible for a clinical trial running with Epcoritamab and/or a clinical trial in the envisaged indication of this program. ○ The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium AND reimbursed for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. ○ The patient is informed that the treatment regimen is provided on a Pre-Approval Access basis according to local laws and is not currently approved or available on the commercial market for purchase in Belgium ○ Relapsed or refractory disease and previously treated with at least 2 lines of systemic antineoplastic therapy including anti-CD20 mAb-containing combination chemotherapy since lymphoma diagnosis (ie, having received R-CHOP or an equivalent regimen that would be considered adequate first-line treatment for DLBCL); ○ Women of child-bearing potential should use adequate contraception during the treatment and continuing for at least 4 months after the last dose. ○ A negative pregnancy test for Women of child-bearing potential. ○ Breast feeding should be discontinued during treatment with epcoritamab and for at least 4 months after the last dose. <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary CNS tumor or known CNS involvement as assessed by brain MRI at screening or by CT and lumbar puncture (if MRI contraindicated); ○ History of severe allergic or anaphylactic reactions to anti-CD20 antibody therapy; ○ Has known or suspected allergies, hypersensitivity, or intolerance to epcoritamab or its excipients ○ Confirmed history or current autoimmune disease or other diseases resulting in permanent immunosuppression or requiring permanent immunosuppressive therapy. Corticosteroids up to 20 mg prednisolone per day (or equivalent) are allowed ○ Prior treatment with a CD19 chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy within 100 days in case of a relapse, within 30 days if patient is refractory, prior to the first administration of Epcoritamab
<p>Duration of the program</p>	<p>Epcoritamab will be provided free of charge by AbbVie on an individual patient basis following the criteria stated in this program. Abbvie aims to be able to open this program in the month after EMA approval until the product will be commercially available and reimbursed in Belgium, provided that there is an unmet medical need.</p>

<p>Conditions of distribution</p>	<p>Epcoritamab treatment requested by a hematologist in Belgium. Hematologist is asked to submit a request document towards the pharmaceutical company (Abbvie) and to agree to a product training from company personal on usage of epcoritamab. If patient complies to all listed in-/exclusion criteria and the training of the hospital staff is performed, product will be shipped to the hospital that requested the medication. It will take up to 5 working days between the initial request from the treating physician until the delivery of the drug to the site. It includes up to 3 days for the approval by the responsible physician and 2 working days for the drug shipment.</p> <p>The aim of the company is to comply to company protocol, company internal process (eg. Training of hospital staff) and local legislation, while providing the medication to the hospital as fast as possible.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Contact : AbbVie Medical Laurens.poedts@abbvie.com – 0485141965</p> <p>Responsible of the program Karen Peeters, Medical Lead Hematology/oncology, AbbVie Av. Einstein 14, 1300 Waver +32 10 47 78 11 karen.peeters@abbvie.com</p> <p>Responsible physician : Dr. Laura Vandeweerd laura.vandeweerd@abbvie.com Av Einstein 14 – 1300 Wavre</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Disposal of unused or expired medicinal product to be done as described in the standard operating procedures of the hospital where the product is stored for use.</p>

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions for epcoritamab from clinical studies are listed below by MedDRA system organ class and are based on the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); and very rare ($< 1/10\ 000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory LBCL treated with epcoritamab in GCT3013-01 study

System organ class / preferred term or adverse reaction	All grades	Grade 3-4
Infections and infestations		
Viral infection ^a	Very common	Common
Pneumonia ^b	Very common	Common
Upper respiratory tract infection ^c	Common	Common
Fungal infections ^d	Common	
Sepsis ^e	Common	Common
Cellulitis	Common	Common
Neoplasm benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Tumour flare	Common	
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia ^f	Very common	Very common
Anaemia ^g	Very common	Very common
Thrombocytopenia ^h	Very common	Common
Lymphopenia ⁱ	Common	Common
Febrile neutropenia	Common	Common
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome ^j	Very common	Common
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	Very common	Uncommon
Hypophosphatemia	Common	Common
Hypokalemia	Common	Uncommon
Hypomagnesemia	Common	

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

Tumour lysis syndrome ^k	Common	Common
Nervous system disorders		
Headache	Very common	Uncommon
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ^l	Common	
Cardiac disorders		
Cardiac arrhythmias ^l	Very common	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Pleural effusion	Common	Common
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain ^m	Very common	Common
Nausea	Very common	Common
Diarrhoea	Very common	
Vomiting	Very common	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash ⁿ	Common	
Pruritus	Common	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain ^o	Very common	Common
General disorders and administration site conditions		
Fatigue ^p	Very common	Common
Injection site reactions ^q	Very common	
Pyrexia ^r	Very common	Uncommon
Oedema ^s	Very common	Common
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	Common	Uncommon
Aspartate aminotransferase increased	Common	Common
Blood creatinine increased	Common	
Blood sodium decreased ^t	Common	Uncommon
Alkaline phosphatase increased	Common	

Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 5.0

^aViral infection includes asymptomatic COVID-19, COVID-19, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus infection reactivation, gastroenteritis viral, herpes simplex, herpes zoster, and oral herpes

^bPneumonia includes COVID-19 pneumonia and pneumonia

^cUpper respiratory tract infection includes laryngitis, pharyngitis, respiratory syncytial virus infection, rhinitis, rhinovirus infection, and upper respiratory tract infection

^dFungal infection includes candida infection, oesophageal candidiasis, and oral candidiasis

^eSepsis includes bacteraemia, sepsis, and septic shock

^fNeutropenia includes neutropenia and neutrophil count decreased

^gAnaemia includes anaemia and serum ferritin decreased

^hThrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia

ⁱLymphopenia includes lymphocyte count decreased and lymphopenia

^jCRS and ICANS adverse reactions were graded based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria

^kTumour Lysis Syndrome was graded based on Cairo-Bishop

^lCardiac arrhythmias include bradycardia, sinus bradycardia, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, and tachycardia

^mAbdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness

ⁿRash includes rash, rash erythematous, rash maculo-papular, and rash pustular

^oMusculoskeletal pain includes back pain, bone pain, flank pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain, pain in extremity, and spinal pain

^pFatigue includes asthenia, fatigue, and lethargy

^qInjection site reactions include injection site bruising, injection site erythema, injection site hypertrophy, injection site inflammation, injection site mass, injection site pain, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction, injection site swelling, and injection site urticaria.

^rPyrexia includes body temperature increased and pyrexia

^sOedema includes face oedema, generalised oedema, oedema, oedema peripheral, and peripheral swelling

^tBlood sodium decreased includes blood sodium decreased and hyponatraemia

Description of selected adverse reactions

Cytokine release syndrome

CRS of any grade occurred in 51% (85/167) of patients treated with epcoritamab. The incidence of Grade 1 was 31%, Grade 2 was 17%, and Grade 3 occurred in 3.0% of patients. Recurrent CRS occurred in 17% of patients. CRS of any grade occurred in 6.6% of patients after the priming dose (Cycle 1 Day 1); 13% after the intermediate dose (Cycle 1, Day 8); 44% after the first full dose (Cycle 1, Day 15), 4.6% after the second full dose (Cycle 1 Day 22) and 2.8% after the third full dose (Cycle 2 Day 1) or beyond. The median time to onset of CRS from the most recent administered epcoritamab dose was 2 days (range: 1 to 11 days). The median time to onset after the first full dose was 20.2 hours (range: 0.2 to 7 days). CRS resolved in 100% of patients, and the median duration of CRS events was 2 days (range 0.1 to 27 days).

Of the 85 patients that experienced CRS, the most common signs and symptoms of CRS included pyrexia 99%, hypotension 31% and hypoxia 19%. Other signs and symptoms of CRS in greater than two patients included chills (11%), tachycardia (including sinus tachycardia (9%)), dyspnoea (3.5%), and headache (3.5%). Transient elevated liver enzymes (ALT or AST > 3xULN) were concurrent with CRS in 2.4% of patients with CRS. See section 4.2 and 4.4 of SmPC for monitoring and management guidance.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

ICANS occurred in 6.0% of patients treated with epcoritamab; 4.2% experienced Grade 1 and 1.2% experienced Grade 2. One patient (0.6%) experienced an ICANS event of Grade 5 (fatal). The median time to first ICANS onset from the start of epcoritamab treatment (Cycle 1 Day 1) was 16.5 days (range: 8 to 141 days). ICANS resolved in 90% (9/10) of patients with supportive care. The median time to resolution of ICANS was 5 days (range: 1 to 9 days). In the 10 patients with ICANS, the onset of ICANS was prior to

CRS in 20% of patients, concurrent with CRS in 40%, following onset of CRS in 10%, and in the absence of CRS in 30%.

Serious infections

Serious infections of any grade occurred in 25% of patients treated with epcoritamab. The most frequent serious infections included COVID-19 (6.6%), COVID-19 pneumonia (4.2%), pneumonia (3.6%), sepsis (2.4%), upper respiratory tract infection (1.8%), bacteraemia (1.2%), and septic shock (1.2%). The median time to onset of first serious infection from the start of epcoritamab treatment (Cycle 1 Day 1) was 56 days (range: 4 to 631 days), with median duration of 15 days (range: 4 to 125 days). Grade 5 events of infections occurred in 7 (4.2%) patients.

Neutropenia

Neutropenia of any grade occurred in 31% of patients, including 23% Grade 3-4 events. The median time to onset of first neutropenia/neutrophil count decreased event was 65 days (range: 1 to 750 days), with median duration of 15 days (range: 2 to 155 days). Of the 51 patients who had neutropenia/neutrophil count decreased events, 51% received G-CSF to treat the events.

Tumour Lysis Syndrome

TLS occurred in 1.8% of patients. There was one patient who experienced onset on Day 14 with resolution on Day 17. Two additional patients experienced onset on Day 8 and Day 33 and both events were ongoing at the time of death; the deaths were due to disease progression.

Tumour flare

Tumour flare occurred in 3.0% of patients, all of which were grade 2. The median time to onset was 17 days (range 9 to 34 days), and median duration was 15.5 days (range 1 to 50 days).

Source : (SmPC positive CHMP opinion July 2023)

In the event of a serious or non-serious AE, whether associated with drug or not, the treating physician will notify AbbVie within 24 hours of being made aware of the event.

The following contact details are to be used for safety reporting:

AbbVie Belgium - Pharmacovigilance

Av Einstein 14

1300 Wavre

Tel.: 010/ 47 78 11 or 0486/20 00 71

Fax: 010/ 47 79 02

Email: BEPV@abbvie.com

Informations résumées_Français

Nom du médicament	epcoritamab
Nom de la substance active	epcoritamab

<p>Indication et conditions d'utilisation</p>	<p>Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire (y compris des transformations de lymphomes indolents), précédemment traités depuis le diagnostic du lymphome par au moins 2 lignes de traitement avec une thérapie antinéoplasique systémique comprenant une chimiothérapie combinée contenant un mAb anti-CD20</p>
<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Le patient souffre d'un lymphome R/R diffus à grandes cellules B ○ Le patient est âgé de 18 ans ou plus ○ Lymphome diffus CD20+ à grandes cellules B (y compris des transformations de lymphomes indolents) confirmé histologiquement ○ Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours avec epcoritamab et/ou une étude clinique dans l'indication envisagée dans ce programme ○ Le patient n'est pas éligible pour un traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec un autre traitement commercialement disponible en Belgique ET remboursé dans l'indication concernée, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité ○ Le patient est informé que le traitement lui est fourni sur base d'un accès compassionnel conformément aux lois locales et n'est actuellement pas approuvé ni disponible sur le marché en Belgique ○ Lymphome en rechute ou réfractaire précédemment traité depuis le diagnostic du lymphome par au moins 2 lignes de traitement avec une thérapie antinéoplasique systémique comprenant une chimiothérapie combinée contenant un mAb anti-CD20 (càd ayant reçu R-CHOP ou un équivalent qui serait considéré comme un traitement de 1^{ère} ligne approprié pour le LDGCB) ○ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois après la dernière dose. ○ Un test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer. ○ L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'epcoritamab et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumeur du SNC primaire ou implication du SNC connue évaluée par IRM du cerveau au moment du screening ou par CT scan et ponction lombaire (si IRM contre-indiquée) ○ Antécédents de réactions allergiques sévères ou de réactions anaphylactiques à la thérapie par anticorps anti-CD20 ○ A des allergies connues ou suspectées, une hypersensibilité ou une intolérance à l'epcoritamab ou à ses excipients ○ Antécédents ou présence de maladie auto-immune confirmée ou d'une autre maladie résultant en une immunosuppression permanente ou nécessitant un traitement immunosuppresseur permanent. Les corticostéroïdes jusqu'à 20 mg par jour de prednisolone (ou équivalent) sont autorisés ○ Traitement précédent avec une thérapie par cellules T du récepteur de l'antigène chimérique CD19 (CAR-T) dans les 100 jours en cas de rechute, dans les 30 jours si le patient est réfractaire, avant la 1^{ère} administration d'Epcoritamab

Durée	Epcoritamab sera fourni gratuitement au patient par AbbVie SA/NV sur base individuelle selon les critères établis dans ce programme dans le mois après l'approbation de l'EMA jusqu'à ce que le produit soit commercialement disponible et remboursé en Belgique pour autant qu'il y ait un besoin non médical non rencontré.
Conditions de distribution	<p>Le traitement par Epcoritamab est demandé par un hématologue en Belgique. Il est demandé à l'hématologue de soumettre un document de demande à la société pharmaceutique (AbbVie) et de suivre une formation sur le produit et son utilisation donnée par le personnel de la société. Si le patient remplit tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion, et que la formation du personnel de l'hôpital est faite, le produit sera délivré au personnel de l'hôpital qui a demandé ce traitement. Cela prendra jusqu'à 5 jours ouvrables entre la demande initiale par le médecin traitant et la livraison du médicament à l'hôpital. Cela inclut jusqu'à 3 jours ouvrables pour obtenir l'approbation du médecin responsable et 2 jours ouvrables pour la livraison..</p> <p>La société a pour objectif de respecter le protocole de la société, les processus internes à la société (ex: formation du personnel de l'hôpital) et la législation locale, tout en fournissant le médicament à l'hôpital le plus vite possible.</p>
Responsable	<p>Personne de contact : AbbVie Medical Laurens.poedts@abbvie.com – 0485141965</p> <p>Responsable du programme: Karen Peeters, Medical Lead Hematology/oncology, AbbVie Av. Einstein 14, 1300 Waver +32 10 47 78 11 karen.peeters@abbvie.com</p> <p>Médecin responsable : Dr. Laura Vandeweerd laura.vandeweerd@abbvie.com Av Einstein 14 – 1300 Wavre</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	L'élimination du médicament non utilisé ou périmé doit être effectuée conformément aux procédures opératoires standard de l'hôpital où le produit est stocké en vue de son utilisation.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p><u>Tableau des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques portant sur l'epcoritamab (tableau ci-dessous) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; et très rare ($< 1/10\ 000$).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.</p> <p>Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de LGCB en rechute ou réfractaire traités par l'epcoritamab dans l'étude GCT3013-01</p>

Classe de systèmes d'organes/terme préférentiel ou effet indésirable	Tous grades	Grade 3-4
Infections et infestations		
Infection virale ^a	Très fréquent	Fréquent
Pneumonie ^b	Très fréquent	Fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	Fréquent	Fréquent
Infections fongiques ^d	Fréquent	
Sepsis ^e	Fréquent	Fréquent
Cellulite	Fréquent	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
Poussée tumorale	Fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie ^f	Très fréquent	Très fréquent
Anémie ^g	Très fréquent	Très fréquent
Thrombopénie ^h	Très fréquent	Fréquent
Lymphopénie ⁱ	Fréquent	Fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Syndrome de relargage de cytokines ^j	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Peu fréquent
Hypophosphatémie	Fréquent	Fréquent
Hypokaliémie	Fréquent	Peu fréquent
Hypomagnésémie	Fréquent	
Syndrome de lyse tumorale ^k	Fréquent	Fréquent

Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité ⁱ	Fréquent	
Affections cardiaques		
Arythmies cardiaques ^l	Très fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Epanchement pleural	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Douleurs abdominales ^m	Très fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Fréquent
Diarrhée	Très fréquent	
Vomissement	Très fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ⁿ	Fréquent	
Prurit	Fréquent	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculosquelettiques ^o	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^p	Très fréquent	Fréquent
Réactions au site d'injection ^q	Très fréquent	
Fièvre ^r	Très fréquent	Peu fréquent
Œdème ^s	Très fréquent	Fréquent
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la créatinine	Fréquent	

sanguine		
Diminution du sodium sanguin ^t	Fréquent	Peu fréquent
Phosphatase alcaline augmentée	Fréquent	

Les grades des effets indésirables ont été déterminés selon les critères NCI CTCAE, version 5.0

^aL'infection virale inclut la COVID-19 asymptomatique, la COVID-19, l'infection à cytomégalovirus, la réactivation de l'infection à cytomégalovirus, la gastro-entérite virale, l'infection à Herpès simplex, le zona et l'herpès buccal

^bLa pneumonie inclut la pneumonie à COVID-19 et la pneumonie

^cL'infection des voies respiratoires supérieures inclut la laryngite, la pharyngite, l'infection par virus respiratoire syncytial, la rhinite, l'infection à rhinovirus et l'infection des voies respiratoires supérieures

^dL'infection fongique inclut les infections à Candida, les candidoses œsophagiennes et les candidoses buccales

^eLe sepsis inclut la bactériémie, le sepsis et le choc septique

^fLa neutropénie inclut la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles

^gL'anémie inclut l'anémie et la diminution de la ferritine sérique

^hLa thrombopénie inclut la diminution du nombre de plaquettes et la thrombopénie

ⁱLa lymphopénie inclut la diminution du nombre de lymphocytes et la lymphopénie

^jLes grades des effets indésirables de SRC et d'ICANS ont été déterminés selon les critères de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kLes grades du syndrome de lyse tumorale ont été déterminés selon la classification de Cairo-Bishop

^lLes arythmies cardiaques incluent la bradycardie, la bradycardie sinusale, la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie

^mLes douleurs abdominales incluent l'inconfort abdominal, les douleurs abdominales, les douleurs abdominales inférieures, les douleurs abdominales supérieures et la sensibilité abdominale

ⁿLe rash inclut le rash, le rash érythémateux, le rash maculopapuleux et le rash pustuleux

^oLes douleurs musculosquelettiques incluent les douleurs dorsales, les douleurs osseuses, les douleurs au niveau du flanc, les douleurs thoraciques musculosquelettiques, les douleurs musculosquelettiques, la myalgie, les douleurs cervicales, les douleurs thoraciques non cardiaques, les douleurs, les douleurs au niveau des extrémités et les douleurs rachidiennes

^pLa fatigue inclut l'asthénie, la fatigue et la léthargie

^qLes réactions au site d'injection incluent la contusion au site d'injection, l'érythème au site d'injection, l'hypertrophie au site d'injection, l'inflammation au site d'injection, la tuméfaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, le prurit au site d'injection, le rash au site d'injection, la réaction au site d'injection, le gonflement au site d'injection et l'urticaire au site d'injection.

^rLa fièvre inclut une augmentation de la température corporelle et la fièvre

^sL'œdème inclut l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'œdème, l'œdème périphérique et le gonflement périphérique

^tDiminution du sodium sanguin inclut la diminution du sodium sanguin et l'hyponatrémie

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage des cytokines

Un SRC de tout grade est survenu chez 51 % (85/167) des patients traités par l'epcoritamab. L'incidence du grade 1 a été de 31 %, du grade 2 de 17 % et du grade 3 de 3,0 %. Des SRC récurrents ont été observés chez 17 % des patients. Un SRC tous grades confondus est survenu chez 6,6 % des patients après la dose d'amorçage (Jour 1 Cycle 1), 13 % après la dose intermédiaire (Jour 8 Cycle 1), 44 % après la première dose complète (Jour 15 Cycle 1), 4,6 % après la deuxième dose complète (Jour 22 Cycle 1) et 2,8 % après la troisième dose complète (Jour 1 Cycle 2) ou au-delà. Le délai médian d'apparition du SRC après la dose d'epcoritamab la plus récente administrée a été de 2 jours (intervalle : 1 à 11 jours). Le délai médian d'apparition après la première dose complète était de 20,2 heures (intervalle : 0,2 à 7 jours). Le SRC s'est résolu chez 100 % des patients et la durée médiane des événements de SRC a été de 2 jours (intervalle : 0.1 à 27 jours).

Sur les 85 patients ayant présenté un SRC, les signes et symptômes les plus fréquents du SRC ont été la pyrexie 99 %, l'hypotension 31 % et l'hypoxie 19 %. Les autres signes et symptômes du SRC survenus chez plus de deux patients ont été les frissons (11 %), la tachycardie (y compris tachycardie sinusale (9 %)), la dyspnée (3,5%) et les céphalées (3,5 %). Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (ALAT ou

ASAT >3xLSN) était concomitante chez 2,4 % des patients présentant un SRC. Se référer aux sections 4.2 et 4.4 du SmPC pour les conseils de surveillance et de prise en charge.

Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires

Un ICANS est survenu chez 6,0 % des patients traités par l'epcoritamab, dont 4,2 % ont présenté un ICANS de grade 1 et 1,2 % un ICANS de grade 2. Un patient (0,6 %) a présenté un événement d'ICANS de grade 5 (fatal). Le délai médian d'apparition du premier événement d'ICANS après le début du traitement par l'epcoritamab (Jour 1 Cycle 1) a été de 16,5 jours (intervalle : 8 à 141 jours). L'ICANS s'est résolu chez 90 % (9/10) des patients après l'administration de soins de support. Le délai médian de résolution de l'ICANS a été de 5 jours (intervalle : 1 à 9 jours). Chez les 10 patients présentant un ICANS, l'apparition de l'ICANS était antérieure au SRC dans 20 % des cas, concomitante au SRC dans 40 % des cas, postérieure à l'apparition du SRC dans 10 % des cas et en l'absence de SRC dans 30 % des cas.

Infections graves

Des infections graves tous grades confondus sont survenues chez 25 % des patients traités par l'epcoritamab. Les infections graves les plus fréquentes ont été la COVID-19 (6.6%), la pneumonie à COVID-19 (4.2%), la pneumonie (3,6 %), le sepsis (2,4 %), l'infection des voies aériennes supérieures (1,8 %, la bactériémie (1,2 %) et le choc septique (1,2 %). Le délai médian d'apparition de la première infection grave à partir du début du traitement avec epcoritamab (Jour 1 Cycle 1) était de 56 jours (intervalle : 4 à 631 jours), avec une durée médiane de 15 jours (intervalle : 4 à 125 jours). Des événements de grade 5 d'infections sont survenus chez 7 patients (4,2 %).

Neutropénie

Une neutropénie tous grades confondus est survenue chez 31 % des patients, dont 23 % de grade 3-4. Le délai médian d'apparition du premier événement de neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles était de 65 jours (intervalle : 1 à 750 jours), avec une durée médiane de 15 jours (intervalle : 2 à 155 jours). Sur les 51 patients ayant présenté une neutropénie ou une diminution du nombre de neutrophiles, 51 % ont reçu du G-CSF pour traiter ces événements.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT s'est produit chez 1,8% des patients. Chez un patient, l'apparition s'est produite au jour 14 avec une résolution au jour 17. Chez 2 autres patients, l'apparition s'est produite au jour 8 et au jour 33 et les 2 événements étaient en cours au moment du décès, les décès sont dus à la progression de la maladie.

Poussée tumorale

Des cas de poussées tumorales sont survenus chez 3,0 % des patients, tous étaient de grade 2. Le délai médian d'apparition était de 17 jours (intervalle de 9 à 34 jours) et la durée médiane était de 15,5 jours (intervalle de 1 à 50 jours).

Source : (SmPC positive CHMP opinion July 2023)

Dans le cas d'un événement indésirable sérieux ou non sérieux, associé ou non au médicament, le médecin traitant informera AbbVie dans le 24 heures après en avoir été informé.

Les données de contact suivantes sont à utiliser:
AbbVie Belgium - Pharmacovigilance
Av Einstein 14
1300 Wavre

	Tel.: 010/ 47 78 11 or 0486/20 00 71 Fax: 010/ 47 79 02 Email: BEPV@abbvie.com
--	---

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	epcoritamab
Naam actieve substantie	epcoritamab

<p>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</p>	<p>Recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (inclusief transformaties van traaggroeiende lymfomen), voorgaand behandeld met minstens 2 behandelingslijnen (systemische antineoplastische therapie) waaronder ook anti-CD20 monoklonaal antilichaam-bevattende chemotherapie combinaties sinds de lymfoomdiagnose</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regels waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ De patient lijdt aan recidiverend/refractair diffuus grootcellig b-B-cellymfoom ○ De patient is meerderjarig ○ Histologisch bevestigd diffuus CD20 positief grootcellig B-cel lymfoom inclusief transformaties van traaggroeiende lymfomen ○ De patient komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met epcoritamab en/of voor een lopende klinische studie in de vernoemde indicatie van dit programma ○ De patient komt niet in aanmerking voor een behandeling of kan niet naar behoren worden behandeld met een commercieel verkrijgbaar alternatief dat de terugbetaling geniet in België, in overeenkomst met de klinische richtlijnen, op basis van werkzaamheid en/of veiligheid ○ De patient is geïnformeerd dat de behandeling wordt voorzien op basis van een pre-goedkeuringsproces zoals beschreven in de lokale wetgeving (gebruik voor schrijnende gevallen) en dat deze behandeling momenteel niet is goedgekeurd of beschikbaar is voor verkoop op de commerciële markt in België ○ Recidiverende of refractaire ziekte, voorgaand behandeld met minstens 2 behandelingslijnen van systemische antineoplastische therapie waaronder ook anti-CD20 monoklonaal antilichaam-bevattende chemotherapie combinaties sinds de lymfoomdiagnose (d.w.z. hebben R-CHOP of een equivalente behandeling gekregen die als gelijkwaardige eerstelijnsbehandeling voor DLBCL wordt beschouwd) ○ Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na de behandeling met epcoritamab. Uw arts zal u de informatie over de effectieve anticonceptiemethoden geven. ○ Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. ○ Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met epcoritamab en gedurende ten minste 4 maanden na toediening van de laatste dosis. <p>Exclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primair centraal zenuwstelsel tumor of bekende centraal zenuwstelsel aantasting, aangegeven op een MRI van de hersenen bij screening of met CT en ruggenmergpunctie (als MRI gecontra-indiceerd) ○ Voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op anti-CD20 antilichaamsbehandeling ○ Heeft bekende allergieën of vermoeden van allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor epcoritamab of een van de hulpstoffen ○ Bevestigd verleden of huidige problemen met een auto-immuunziekte of andere ziekten die resulteren in permanente immuunsuppressie of die permanente immunosuppressieve behandeling vereisen. Corticosteroiden tot 20 mg prednisolone per dag (of equivalent) zijn toegelaten ○ Voorgaande behandeling met een CD19 chimere antigeen receptor T-cel (CAR-T) therapie binnen de 100 dagen in het geval van een herval, of binnen de 30 dagen in het geval de patient refractair is, voorafgaand aan de eerste toediening van epcoritamab

Looptijd	Epcoritamab zal gratis worden voorzien door Abbvie op basis van individuele patiëntcasussen en volgensde criteria beschreven in het programma. Abbvie streeft ernaar dit programma te openen in de maand na goedkeuring van EMA en totdat het product commercieel beschikbaar en terugbetaald is in België, gezien de hoge medische nood.
Distributievoorwaarden	<p>Behandeling met epcoritamab wordt aangevraagd door een hematoloog in België. De hematoloog wordt gevraagd om een aanvraagdocument in te dienen bij het farmaceutisch bedrijf (Abbvie) en om in te stemmen met een productspecifieke training van het bedrijfspersoneel over het gebruik van epcoritamab. Als de patiënt voldoet aan alle vermelde in-/exclusiecriteria en de training van het ziekenhuispersoneel is volbracht, zal het product worden verscheept naar het ziekenhuis dat de medicatie heeft aangevraagd. Het duurt tot 5 werkdagen tussen het eerste verzoek van de behandelende arts en de aflevering van het geneesmiddel op de locatie. Het duurt tot 3 dagen voor de goedkeuring door de verantwoordelijke arts en 2 werkdagen voor de verzending van het geneesmiddel.</p> <p>Het doel van het bedrijf is om te voldoen aan alle bedrijfsprotocollen, het interne proces van het bedrijf (bv. training van ziekenhuispersoneel) en lokale wetgeving en om tevens de medicatie zo snel als mogelijk in het ziekenhuis te leveren</p>
Verantwoordelijke van het programma	<p>Contact: AbbVie Medical Laurens.poedts@abbvie.com – 0485141965</p> <p>Verantwoordelijke van het programma Karen Peeters, Medical Lead Hematology/oncology, AbbVie Av. Einstein 14, 1300 Waver +32 10 47 78 11 karen.peeters@abbvie.com</p> <p>Verantwoordelijke arts: Dr. Laura Vandeweerd laura.vandeweerd@abbvie.com Av Einstein 14 – 1300 Wavre</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Verwerking van ongebruikt of vervallen medicinale producten zal worden gedaan zoals beschreven in de standaard procedures van het ziekenhuis waar het product is opgeslagen voor gebruik

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van epcoritamab uit klinisch onderzoek worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA op basis van de onderstaande frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen weergegeven op afnemende volgorde van ernst.

Bijwerkingen gemeld bij patiënten met recidief of refractair LBCL die werden behandeld met epcoritamab in onderzoek GCT3013-01

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Virale infectie ^a	Zeer vaak	Vaak
Pneumonie ^b	Zeer vaak	Vaak
Bovenste luchtweginfectie ^c	Vaak	Vaak
Schimmelinfecties ^d	Vaak	
Sepsis ^e	Vaak	Vaak
Cellulitis	Vaak	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Tumoropvlamming	Vaak	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie ^f	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie ^g	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie ^h	Zeer vaak	Vaak
Lymfopenie ⁱ	Vaak	Vaak
Febriële neutropenie	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Cytokine-'release'-syndroom ^j	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Afgenomen eetlust	Zeer vaak	Soms

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen

Hypofosfatemie	Vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Soms
Hypomagnesiëmie	Vaak	
Tumorlyssyndroom ^k	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ^j	Vaak	
Hartaandoeningen		
Hartritmestoornissen ^l	Zeer vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Pleurale effusie	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Buikpijn ^m	Zeer vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Vaak
Diarree	Zeer vaak	
Braken	Zeer vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash ⁿ	Vaak	
Pruritus	Vaak	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
Skeletspierstelselpijn ^o	Zeer vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Moehed ^p	Zeer vaak	Vaak
Injectieplaatsreacties ^q	Zeer vaak	
Pyrexie ^r	Zeer vaak	Soms
Oedeem ^s	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		

Alanine aminotransferase verhoogd	Vaak	Soms
Aspartaat aminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	
Bloed natrium verlaagd ^t	Vaak	Soms
Alkaline fosfatase verhoogd	Vaak	

De bijwerkingen werden gegradeerd aan de hand van NCI CTCAE versie 5.0

^aVirale infectie omvat asymptomatische COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfectie, reactivatie van een cytomegalovirusinfectie, virale gastro-enteritis, herpes simplex, herpes zoster en orale herpes

^bPneumonie omvat COVID-19-pneumonie en pneumonie

^cBovenste luchtweginfectie omvat laryngitis, faryngitis, respiratoire syncytiële virusinfectie, rhinitis, rhinovirusinfectie en bovenste luchtweginfectie

^dSchimmelinfecties omvat candida infectie, oesofageale candidiasis en orale candidiasis

^eSepsis omvat bacteriëmie, sepsis en septische shock

^fNeutropenie omvat neutropenie en verlaagde neutrofielentelling

^gAnemie omvat anemie en verlaagd serum ferritine

^hTrombocytopenie omvat plaatjestelling verlaagd en trombocytopenie

ⁱLymfopenie omvat lymfocytentelling verlaagd en lymfopenie

^jBijwerkingen van CRS en ICANS werden gegradeerd op basis van de criteria van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kTumorlysisyndroom werd gegradeerd op basis van Cairo-Bishop

^lHartritmestoornissen omvat bradycardie, sinusbradycardie, sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie en tachycardie

^mBuikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik en gevoeligheid van de buik

ⁿRash omvat rash, rash erythemateus, rash maculo-papulair en pustuleuze rash

^oSkeletspierstelselpijn omvat rugpijn, botpijn, flankpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, pijn, pijn aan de extremiteiten en spinale pijn

^pMoeheid omvat asthenie, moeheid en lethargie

^qInjectieplaatsreacties omvatten injectieplaatskneuzing, injectieplaatserytheem, injectieplaatshypertrofie, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsgezwel, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, injectieplaatsreactie, zwelling van de injectieplaats en injectieplaatsurticaria.

^rPyrexie omvat verhoogde lichaamstemperatuur en pyrexie

^sOedeem omvat gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem en perifere zwelling

^tBloed natrium verlaagd omvat verlaagd natriumgehalte in het bloed en hyponatriëmie

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Cytokinenrijgavesyndroom

CRS, ongeacht de graad, trad op bij 51% (85/167) van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab. De incidentie van graad 1 bedroeg 31%, van graad 2 was deze 17% en van graad 3 3,0% van de patiënten. Bij 17% van de patiënten trad herhaaldelijk CRS op. Bij 6,6% van de patiënten trad CRS, ongeacht de graad, op na de primingdosis (cyclus 1, dag 1); bij 13% na de tussendosis (cyclus 1, dag 8); bij 44% na de eerste volledige dosis (cyclus 1, dag 15), bij 4,6% na de tweede volledige dosis (cyclus 1, dag 22) en bij 2,8% na de derde volledige dosis (cyclus, 2 dag 1) of daarna. De mediane tijd tot aanvang van CRS na de meest recent toegediende dosis epcoritamab was 2 dagen (bereik: 1 tot 11 dagen). De mediane tijd tot aanvang na de eerste volledige dosis was 20,2 uur (bereik: 0,2 tot 7 dagen). CRS verdween bij 100% van de patiënten; de mediane duur van CRS-voorvallen was 2 dagen (bereik 0,1 tot 27 dagen).

Bij de 85 patiënten die CRS kregen, waren de meest voorkomende tekenen en symptomen van CRS o.a. pyrexie 99%, hypotensie 31% en hypoxie 19%. Andere tekenen en symptomen van CRS bij meer dan twee patiënten waren o.a. koude rillingen (11%), tachycardie (waaronder sinustachycardie (9%)), dyspneu (3,5%) en hoofdpijn (3,5%). Tijdelijk gestegen leverenzymen (ALAT of ASAT van > 3 x ULN) kwamen gelijktijdig met CRS voor bij 2,4% van de patiënten met CRS. Zie rubriek 4.2 en 4.4 van SmPC voor richtlijnen voor monitoring en behandeling.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom

ICANS trad op bij 6,0% van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab; bij 4,2% was dit van graad 1 en bij 1,2% van graad 2. Eén patiënt (0,6%) had een ICANS-voorval van graad 5 (fataal). De mediane tijd tot eerste aanvang van ICANS na het begin van de behandeling met epcoritamab (cyclus 1, dag 1) was 16,5 dagen (bereik: 8 tot 141 dagen). ICANS verdween bij 90% (9/10) van de patiënten met ondersteunende zorg. De mediane tijd tot ICANS was opgelost was 5 dagen (bereik: 1 tot 9 dagen). Van de 10 patiënten met ICANS trad ICANS bij 20% van de patiënten op vóór CRS, bij 40% gelijktijdig met CRS, bij 10% na aanvang van CRS en bij 30% zonder CRS.

Ernstige infecties

Bij 25% van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab traden ernstige infecties van uiteenlopende graad op. De meest voorkomende ernstige infecties omvatten COVID-19 (6,6%), COVID-19-pneumonie (4,2%), pneumonie (3,6%), sepsis (2,4%), bovenste luchtweginfectie (1,8%), bacteriëmie (1,2%) en septische shock (1,2%). De mediane tijd tot aanvang van de eerste ernstige infectie vanaf de aanvang van de behandeling met epcoritamab (cyclus 1 dag 1) bedroeg 56 dagen (bereik: 4 tot 631 dagen), met een mediane duur van 15 dagen (bereik: 4 tot 125 dagen). Bij 7 (4,2%) patiënten traden infecties van graad 5 op.

Neutropenie

Neutropenie, ongeacht de graad, trad op bij 31% van de patiënten, waaronder 23% voorvallen van graad 3-4. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van neutropenie/verlaagde neutrofielentelling bedroeg 65 dagen (bereik: 1 tot 750 dagen), met een mediane duur van 15 dagen (bereik: 2 tot 155 dagen). Van de 51 patiënten die een voorval van neutropenie/verlaagde neutrofielentelling hadden, ontving 51% G-CSF ter behandeling van het voorval.

Tumorlyssyndroom (TLS)

Bij 1,8% van de patiënten trad TLS op. Er was één patiënt met aanvang op dag 14 en bij wie het op dag 17 was verdwenen. Er waren nog twee patiënten met aanvang op dag 8 en op dag 33. Beide voorvallen waren nog aanwezig op het moment van overlijden; de sterfgevallen waren een gevolg van ziekteprogressie.

Tumoropvlamming

Tumoropvlamming kwam voor bij 3,0% van de patiënten, welke allemaal graad 2 waren. De mediane aanvangstijd was 17 dagen (spreiding 9 tot 34 dagen) en de mediane duur was 15,5 dagen (spreiding 1 tot 50 dagen).

Source : (SmPC positive CHMP opinion July 2023)

In het geval van een ernstige of niet-ernstige bijwerking, al dan niet geassocieerd met het gebruik van het geneesmiddel, zal de behandelende arts AbbVie informeren binnen 24 uur nadat hij ervan op de hoogte werd gesteld.

De volgende contactgegevens moeten worden gebruikt voor het melden van bijwerkingen:

AbbVie België – Geneesmiddelenbewaking

Av Einstein 14

1300 Waver

Tel.: 010/ 47 78 11 of 0486/20 00 71

Fax: 010/ 47 79 02

E-mail: BEPV@abbvie.com