

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Loncastuximab tesirin (Zynlonta<sup>®</sup>)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.05.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor T-Zell
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine-Clearance)
CRR	Gesamtansprechrage (Complete Response Rate)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	EuroQol-5 Dimensions Visuelle Analogskala
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GP5	General Population 5
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-cell Lymphoma)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – German Modification
KI	Konfidenzintervall
n. e.	Nicht erreicht
OGN	Obere Grenze des Normalbereichs

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ORR	Gesamtansprechrage
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Pyrralobenzodiazepin
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PR	Partielles Ansprechen
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Refraktär/rezidivierend
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-free Survival)
RMP	Risk-Management-Plan
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab + Lenalidomid
TOI	Trial Outcome Index
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
<b>Anschrift:</b>	SE-112 76 Stockholm Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Loncastuximab tesirin
<b>Handelsname:</b>	Zynlonta <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	L01FX22
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45138
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18423652
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C83.3
<b>Alpha-ID</b>	I114432

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.	20.12.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Es sind keine weiteren Anwendungsgebiete zugelassen	–

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.</p> <p>Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie wird eine CAR-T-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), eine alloSZT/autoSZT, Pola-BR und Tafa-Len als zweckmäßig angesehen.<sup>c</sup></p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Die Konkretisierung der zVT des G-BA stellt eine Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH dar.</p> <p>alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; CAR-T-Therapie: Chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab; r/r: Refraktär/rezidivierend; Tafa-Len: Tafasitamab + Lenalidomid; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Loncastuximab tesirin hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 10. August 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-127) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel, welches vom Wortlaut des AWG hinsichtlich der DLBCL-Patienten sowie der Therapielinie vergleichbar mit dem AWG von Loncastuximab tesirin ist, hat der G-BA mit Beschlussfassung vom 06.04.2023 die zVT unter Berücksichtigung der jüngsten juristischen Entwicklungen, neu festgelegt. Die zuvor definierte patientenindividuelle Therapie wurde hierbei um diejenigen Wirkstoffe reduziert, welche im AWG keine Zulassung aufweisen.

Auch aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH stellt eine patientenindividuelle Therapie im AWG eine adäquate zVT dar, welche jedoch anhand des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu konkretisieren ist:

- die aktuelle S3- und Onkopedia-Leitlinie empfehlen für transplantationsfähige Patienten nach  $\geq 2$  Linien einer systemischen Behandlung Chimäre Antigenrezeptor T-Zell (CAR-T)-Therapien, eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT)/autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) und für nicht transplantationsfähige Patienten Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len);
- Pola-BR und Tafa-Len sind seit Zulassung im klinischen Alltag etabliert;
- neben einer besseren Wirksamkeit besitzen die neueren Therapiekonzepte auch eine bessere Verträglichkeit als die älteren Chemo(immun)therapien (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO]-Statement: „[...] einzelne Patient\*innen nach Therapie in nicht kurativer Intention über lange Jahre progressionsfrei überleben, z. B. nach Polatuzumab Vedotin oder nach Tafasitamab / Lenalidomid.“);
- ältere Chemotherapien ohne Rituximab sind im Vergleich zu den verfügbaren neuen Therapiekonzepten als nicht gleichermaßen zweckmäßig im Behandlungsalgorithmus zu beurteilen und stehen nicht in Konkurrenz in den jeweiligen Therapielinien, in welchen vor allem die neuartigen und innovativen Therapieoptionen indiziert sind;
- eine Bestrahlung, die bevorzugt zur Erstlinienbehandlung oder bei lokalisierter Erkrankung indiziert ist, sowie Best-Supportive-Care, stellen für die mit Loncastuximab tesirin infrage kommenden Patienten keine geeignete zVT dar.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sind demnach unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes insbesondere die CAR-T-Therapien Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, eine alloSZT, autoSZT, Pola-BR und Tafa-Len zu berücksichtigen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin wurde die einarmige Zulassungsstudie LOTIS-2 herangezogen, welche insbesondere auch Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale betrachtetete.

Zum 1. Datenschnitt vom 06.04.2020 und 3. Datenschnitt vom 01.03.2021 liegen Ergebnisse über alle relevanten Endpunkte hinweg vor. Die Ergebnisse sind insgesamt als sehr ähnlich zu bewerten, sodass nachfolgend ausschließlich auf den 3. Datenschnitt mit längerer Beobachtungsdauer eingegangen wird. Zusätzlich dargestellt werden die Daten zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) für den finalen Datenschnitt vom 15.09.2022, welcher nur zu diesem Endpunkt neue und relevante Erkenntnisse liefert.

Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse verstarben insgesamt 97 der 145 Patienten (66,9 %). Die mediane Überlebensdauer betrug 9,53 Monate (95 %-KI [6,74; 11,47]) bei Überlebenswahrscheinlichkeiten von 33,5 % zu Monat 12 bzw. 29,5 % nach 24 Monaten.

Ein Gesamtansprechen, beurteilt anhand eines unabhängigen Reviews, erreichten mit 48,3 % fast die Hälfte aller Patienten (95 %-KI [39,9; 56,7]). Als bestes Gesamtansprechen erzielten 24,8 % ein vollständiges Ansprechen und 23,4 % ein partielles Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 13,37 Monate (95 %-KI [6,87; n. e.]) und war damit als sehr langfristig zu beurteilen. Die Wahrscheinlichkeit eines andauernden Ansprechens lag zu Monat 12 bei 54,8 % (95 %-KI [37,9; 68,8]) und zu Monat 24 sogar noch bei 40,1 % (95 %-KI [20,8; 58,7]).

Die Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin setzt dank der kurzen Dauer bis zum ersten Ansprechen (im Median 41 Tage bzw. 1,3 Monate) und kurzen Dauer bis zum vollständigen Ansprechen (im Median 47 Tage bzw. 1,5 Monate) mehrheitlich bereits nach zwei Dosen ein, was vor allem für die Behandlung von aggressivem, schnell fortschreitendem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) von großer Bedeutung ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bekräftigt werden die positiven Ergebnisse zur Morbidität anhand des medianen progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) von 4,93 Monaten (95 %-KI [2,89; 8,31]).

Die hochaktive Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin konnte auch bei Patienten mit einem hochmalignen B-Zell-Lymphom (High-Grade B-cell Lymphoma, HGBL) nachgewiesen werden. Mit einem Anteil von 45,5 % zeigte ein hoher Anteil an HGBL-Patienten ein vollständiges Ansprechen. Das mediane PFS der HGBL-Patienten betrug 9,13 Monate (95 %-KI [1,31; n. e.]) und die Rezidivrate derer mit einem vollständigen Ansprechen lediglich 20 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum finalen Datenschnitt noch nicht erreicht.

Loncastuximab tesirin zeigt neben der nachgewiesenen Wirksamkeit auch einen positiven Einfluss auf den patientenberichteten Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. So wiesen nur 40,8 % und damit weniger als die Hälfte der Patienten eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Median: 4,73 Monate) im Gesundheitszustand anhand der EuroQol-5 Dimensions Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) auf. Auch gemäß den Auswertungen zum Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) konnte beim überwiegenden Anteil der Patienten in der Studie die Lebensqualität stabilisiert und erhalten werden. Für die Lymphom-Subskala, den Lymphom Trial Outcome Index (TOI) sowie den Lymphom Gesamtscore konnte eine relevante mediane Zeit bis zur Verschlechterung ( $\geq 15$  Punkte) von 12,22 Monaten unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielt werden. Auch für den Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) Gesamtscore war die Zeit bis zur Verschlechterung mit medianen 9,69 Monaten deutlich verzögert.

Über den Studienverlauf ist anhand der mittleren Veränderungen eine Stabilisierung bzw. Trend zur Verbesserung der EQ-5D VAS bzw. dem FACT-Lym erkennbar, sodass die Behandlung mit Loncastuximab tesirin die Patienten nicht signifikant beeinträchtigt und das hohe Therapieansprechen und die gute Krankheitskontrolle zu dem Erhalt bzw. der Verbesserung des Gesundheitszustandes sowie der Lebensqualität beitragen.

Die Ergebnisse der Studie LOTIS-2 zeigen weiterhin, dass eine Behandlung mit Loncastuximab tesirin sicher und gut verträglich ist und die meisten unter der Behandlung aufgetretenen Ereignisse nur von leichtem bis moderatem Schweregrad waren.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Zusatznutzenableitung relevanten Ergebnisse aus der Studie LOTIS-2

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<p>3. Datenschnitt vom 01.03.2021</p> <p>Patienten mit Ereignis: 96/145 (66,2 %)</p> <p>Monate (Median): 9,53</p> <p>95 %-KI: [6,93; 11,47]</p> <p>Finaler Datenschnitt vom 15.09.2022</p> <p>Patienten mit Ereignis: 97/145 (66,9 %)</p> <p>Monate (Median): 9,53</p> <p>95 %-KI: [6,74; 11,47]</p>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
Ansprechen	<p><u>ORR<sup>a</sup></u></p> <p>Patienten mit Ereignis: 70/145 (48,3 %)</p> <p>95 %-KI: [39,9; 56,7]</p>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<p><u>CRR<sup>a</sup></u></p> <p>Patienten mit Ereignis: 36/145 (24,8 %)</p> <p>95 %-KI: [18,0; 32,7]</p>	
	<p><u>DOR<sup>a</sup></u></p> <p>Patienten mit Ereignis: 23/70 (32,9 %)</p> <p>Monate (Median): 13,37</p> <p>95 %-KI: [6,87; n. e.]</p>	
	<p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Patienten mit CR und PR: N = 70</p> <p>Median: 41,0 Tage bzw. 1,3 Monate</p> <p>95 %-KI (Tage): [35; 247]</p> <p><u>Zeit bis zum vollständigen Ansprechen</u></p> <p>Patienten mit CR: N = 36</p> <p>Median: 47,0 Tage bzw. 1,5 Monate</p> <p>95 %-KI (Tage): [36; 426]</p>	
PFS <sup>a</sup>	<p>Patienten mit Ereignis: 73 (50,3 %)</p> <p>Monate (Median): 4,93</p> <p>95 %-KI: [2,89; 8,31]</p>	
RFS <sup>a</sup>	<p>Patienten mit Ereignis: 6/36 (16,7 %)</p> <p>Monate (Median): n. e.</p> <p>95 %-KI: [13,37; n. e.]</p>	
EQ-5D VAS	<p>Patienten mit Ereignis: 53/130 (40,8 %)</p> <p>Monate (Median): 4,73</p> <p>95 %-KI: [2,83; 7,16]</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-Lym (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	<u>Körperliches Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 46/130 (35,4 %) Monate (Median): 5,78 95 %-KI: [3,48; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Soziales/Familiäres Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 40/130 (30,8 %) Monate (Median): 8,11 95 %-KI: [4,83; n. e.]	
	<u>Emotionales Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 39/130 (30,0 %) Monate (Median): 9,69 95 %-KI: [5,29; 12,22]	
	<u>Funktionelles Wohlbefinden</u> Patienten mit Ereignis: 50/130 (38,5 %) Monate (Median): 5,09 95 %-KI: [4,21; 10,64]	
	<u>Lymphom Subskala</u> Patienten mit Ereignis: 23/130 (17,7 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [6,90; n. e.]	
	<u>Lymphom Trial Outcome Index</u> Patienten mit Ereignis: 30/130 (23,1 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [5,55; n. e.]	
	<u>FACT-G Gesamtscore</u> Patienten mit Ereignis: 36/130 (27,7 %) Monate (Median): 9,69 95 %-KI: [4,99; 12,22]	
	<u>FACT-Lymphom Gesamtscore</u> Patienten mit Ereignis: 25/130 (19,2 %) Monate (Median): 12,22 95 %-KI: [12,22; n. e.]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Sicherheit</b>		
UE	Patienten mit Ereignis: 143/145 (98,6 %) Monate (Median): 0,13 95 %-KI: [0,07; 0,16]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	Patienten mit Ereignis: 141/145 (97,2 %) Monate (Median): 0,13 95 %-KI: [0,07; 0,16]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Patienten mit Ereignis: 107/145 (73,8 %) Monate (Median): 1,45 95 %-KI: [0,95; 2,40]	
SUE	Patienten mit Ereignis: 57/145 (39,3 %) Monate (Median): 6,44 95 %-KI: [3,48; n. e.]	
UE, die zum Abbruch der Studien- medikation führen	Patienten mit Ereignis: 36/145 (24,8 %) Monate (Median): 9,10 95 %-KI: [5,62; 19,38]	
UE von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion	<u>UE</u> Patienten mit Ereignis: 6/145 (4,1 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3)</u> Patienten mit Ereignis: 6/145 (4,1 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Patienten mit Ereignis: 0/145 (0,0 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	<u>SUE</u> Patienten mit Ereignis: 0/145 (0,0 %) Monate (Median): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	Patienten mit Ereignis: 74/130 (56,9 %) Monate (Median): 2,04 95 %-KI: [1,48; 2,33]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie LOTIS-2 Loncastuximab tesirin 3. Datenschnitt vom 01.03.2021	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Beurteilung gemäß unabhängigem Review CR: Vollständiges Ansprechen; CRR: Gesamtansprechrate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; GP5: General Population 5; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RFS: Rezidivfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.		

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; r/r: Refraktär / rezidivierend.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin wurde die einarmige Phase-II-Studie LOTIS-2 herangezogen. Auch wenn für einarmige Studien das Verzerrungspotenzial generell als hoch zu bewerten ist, ist davon auszugehen, dass für die einbezogenen Endpunkte keine relevante Verzerrung zugrunde liegt. Folglich wird die

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aussagesicherheit der Ergebnisse als adäquat eingestuft, um die Beurteilung der Ergebnisse im Kontext der Schwere der Erkrankung sowie der vorhandenen weiteren Therapieoptionen einzuordnen.

### **Mortalität**

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale, stellt das erzielte mediane OS von 9,53 Monaten sowie eine 2-Jahres-Überlebensrate von 29,5 % unter der Monotherapie Loncastuximab tesirin bei dieser intensiv vorbehandelten Patientenpopulation eine therapierelevante Verbesserung dar und ist somit von hoher Relevanz für die klinische Versorgung. Für die Nutzenkategorie Mortalität kann daher ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Morbidität**

Die Behandlung mit Loncastuximab tesirin erzielte bei stark vorbehandelten Patienten mit DLBCL, einschließlich Hochrisikomerkmale wie primärer Refraktärität, eine hohe Ansprechrate (48,3 %), ein schnelles Therapieansprechen (im Median 1,3 Monate bis zum ersten Ansprechen sowie 1,5 Monate bis zum vollständigen Ansprechen) und insbesondere ein langanhaltendes bzw. dauerhaftes Ansprechen von 13,37 Monaten, was auch nach Absetzen der Therapie noch anhielt. Daneben trat im deskriptiven Vergleich gegenüber den Vergleichstherapien ein Therapieansprechen unter der Monotherapie Loncastuximab tesirin schneller ein und war dementsprechend auch früher zu beurteilen. Dies bringt einen weiteren Vorteil mit sich, da die Patienten ohne Therapieansprechen nicht länger der Therapie ausgesetzt werden müssen als notwendig.

Auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erkennt die Ergebnisse zur Gesamtansprechrate als vielversprechend und klinisch bedeutsam bzw. zur Dauer des Ansprechens als klinisch hochrelevant an. Das hohe Ansprechen unter der Behandlung spiegelte sich gleichzeitig auch in einer guten Krankheitskontrolle unter Loncastuximab tesirin wider (medianes PFS: 4,93 Monate; Rezidivfreies Überleben [Relapse-free Survival, RFS] zu Monat 24: 71,7 %), welche zudem 12 Patienten in der Studie LOTIS-2 ein „Bridging“ (Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung) zur Stammzelltransplantation (SZT) ermöglichte. Gleichzeitig konnte anhand des patientenberichteten Fragebogens EQ-5D VAS nachgewiesen werden, dass die Mehrheit der Patienten keine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte im Gesundheitszustand erlitt und sich über den Verlauf der Studie vielmehr ein Trend zur Verbesserung zeigte.

Zusammenfassend erweist sich Loncastuximab tesirin als sehr wirksam. Die positiven Effekte in der Nutzenkategorie Morbidität sind unter Berücksichtigung des Erhalts bzw. Trends zur Verbesserung des Gesundheitszustandes von hoher klinischer Relevanz. Für die Nutzenkategorie Morbidität kann daher mindestens ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Loncastuximab tesirin steht im AWG eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von DLBCL-Patienten über eine längere Zeit stabilisieren sowie teils sogar verbessern kann.

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Loncastuximab tesirin erweist sich insgesamt als sicher und gut verträglich. Die meisten unter der Behandlung aufgetretenen Ereignisse waren mit Ausnahme von Laboranomalien von leichtem bis moderatem Schweregrad. Für die wenigen schweren und schwerwiegenden hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind in der Fachinformation klare Handlungsanweisungen ausgewiesen, u. a. Dosismodifikationen, wodurch ein Umgang mit diesen klar definiert ist. Auch infusionsbedingte Reaktionen traten kaum und ausschließlich von nicht schwerem Schweregrad auf. Zudem stellten die unter Loncastuximab tesirin auftretenden Ereignisse für die Studienteilnehmer keine beeinträchtigende Belastung dar, wie anhand der Fragebögen zum FACT-G GP5 und zur Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Die Verabreichung von Loncastuximab tesirin als Monotherapie mit dem einhergehenden guten Sicherheitsprofil ist u. a. auch für ältere oder komorbide Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand von klinischer Relevanz, um diesen Patienten den Zugang zu einer innovativen Therapie zu ermöglichen, welche basierend auf den Toxizitäten der verfügbaren Kombinationstherapien nicht mehr möglich wären.

Für die Nutzenkategorie Sicherheit wird daher ein Anhaltspunkt für einen **geringeren Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar** abgeleitet.

### Fazit

Für die untersuchte stark vorbehandelnde Patientenpopulation mit refraktärem / rezidivierendem (r/r) DLBCL und HGBL zeigen die Ergebnisse der Studie LOTIS-2 für Loncastuximab tesirin deutliche Vorteile in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs (siehe Abschnitt 1.6) folgende Aussagen zum Zusatznutzen ableiten:

- ein klinisch relevantes OS von medianen 9,53 Monaten nach starker Vorbehandlung;
- eine klinisch relevante Gesamtansprechrate von 48,3 %, mit einem erzielten vollständigen Ansprechen in Höhe von 24,8 %;
- ein schnell eintretendes und zu beurteilendes Therapieansprechen nach medianen 41 Tagen bzw. 1,3 Monaten sowie insbesondere eine schnelle Erzielung des vollständigen Ansprechens innerhalb von medianen 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten;

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- ein klinisch hochrelevantes und dauerhaftes Therapieansprechen von medianen 13,37 Monaten, was auch nach Beendigung der Therapie weiter anhält;
- eine hochwirksame Behandlungsoption, die gleichzeitig ein gut verträgliches, sicheres und handhabbares Sicherheitsprofil aufweist.

Aus den klinisch relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweisen in der Studie LOTIS-2 lassen sich nachfolgende therapierelevante Vorteile für die Versorgung der Patienten durch Loncastuximab tesirin sowie dessen variable Einsatzmöglichkeiten wie folgt definieren:

- die Verfügbarkeit einer wirksamen und sicheren Behandlungsoption bei Patienten, die oftmals unter den verfügbaren Therapien nicht ansprechen, für die keine anderen Therapieoptionen mehr vorhanden sind oder deren stark beeinträchtigter Gesamtgesundheitszustand keine weitere Therapie mit hochtoxischen Chemo-Kombinationsregimen mehr zulässt;
- ein nachgewiesener Nutzen bei Patienten mit Hochrisikomerkmale, wie z. B. HGBL (50,0 % mit vollständigem Ansprechen, inkl. der Anerkennung durch die explizite Aufnahme von HGBL-Patienten in den Wortlaut des AWG durch die EMA);
- das schnelle Therapieansprechen sowie das gute Sicherheitsprofil als Monotherapie können ein „Bridging“ zu einer kurativen Behandlung ermöglichen;
- das Sicherheitsprofil ermöglicht den Einsatz einer innovativen Therapie bei u. a. älteren oder komorbiden Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand;
- Loncastuximab tesirin bietet als Monotherapie im AWG nach starker Vorbehandlung den Vorteil einer unmittelbaren Verfügbarkeit sowie Zugänglichkeit und geht durch die geringere Applikationshäufigkeit mit einer niedrigeren Behandlungslast einher;
- Loncastuximab tesirin stellt zukünftig in früheren Therapielinien aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einen idealen Kombinationspartner dar.

Für einarmige Studien ist aufgrund des fehlenden Nachweises gegenüber einer zVT üblicherweise kein Zusatznutzen ableitbar. In der Gesamtschau ergibt sich jedoch für Loncastuximab tesirin durch die Adressierung des außerordentlich hohen therapeutischen Bedarfs sowie die dargelegten klinischen und therapeutischen Vorteile in der repräsentativen Zulassungspopulation, für die nur noch wenige bis keine Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL und HGBL, welche bereits mindestens zwei systemische Behandlungslinien erhalten haben.

Das DLBCL zählt zu den häufigsten sowie aggressivsten neoplastischen Erkrankungen lymphatischer B-Zellen und wird den Non-Hodgkin Lymphomen zugeordnet. Das zu den hochmalignen Formen zugehörige HGBL stellt eine Gruppe mit exklusiven Genexpressionsmerkmalen mit variabler Morphologie, aber homogenen biologischen Merkmalen dar. In Abwesenheit von prospektiven klinischen Daten, werden HGBL-Patienten analog zu DLBCL-Patienten behandelt. Beide Formen führen unbehandelt durch die ungünstige Prognose und die schnelle Progredienz der Erkrankung rasch zum Tod.

Die zugrundeliegende Zielpopulation ist durch ein fehlendes Ansprechen auf die vorherigen Behandlungsoptionen bzw. durch das wiederholte Auftreten eines Rezidivs charakterisiert. Es handelt sich damit um bereits mehrfach vorbehandelte Patienten, bei welchen sich die Krankheitsprognose mit jeder weiteren Therapielinie zusätzlich verschlechtert. Die Patienten mit dem Subtyp eines HGBL weisen durch die Aggressivität der vorliegenden Anomalien eine nochmals schlechtere Krankheitsprognose auf. Folglich weist das Patientenkollektiv ein hohes Risiko für einen aggressiven und nur schwer zu behandelnden Krankheitsverlauf auf, für welchen die mediane Überlebensdauer nur rund sechs Monate beträgt.

Gegenwärtig ist noch kein allgemeiner Behandlungsstandard etabliert, sodass die Therapieentscheidungen sowie die Therapieziele (kurativ vs. palliativ oder „Bridging“) maßgeblich durch krankheits- und patientenindividuelle Merkmale bestimmt werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Kurative Behandlungsansätze umfassen die CAR-T-Therapien sowie eine autoSZT/alloSZT, für welche insgesamt allerdings weniger als 40 % der betroffenen Patienten infrage kommen. Der Therapieerfolg einer CAR-T-Therapie ist neben einer CR u. a. auch von der Herstellung oder der Zugänglichkeit der Therapie in spezialisierten Zentren abhängig. Eine alloSZT nach autoSZT erhalten nur < 5 % der Patienten, meist aufgrund des Alters, Komorbiditäten sowie Performance-Status.

Ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, trotz Zulassung von Pola-BR und Tafa-Len, insbesondere für nicht hochdosis-fähige Patienten. Beide Therapieoptionen haben sich in der Versorgung sowie in den Leitlinien etabliert, sodass die bisher verfügbaren unspezifischen Behandlungsoptionen im AWG von Loncastuximab tesirin nicht mehr gleichermaßen zweckmäßig sind. Die hervorgerufenen Nebenwirkungen der Kombinationstherapien stellen nach der intensiven Vorbehandlung bei vorliegenden Komorbiditäten und hohem Alter eine Herausforderung dar. Gleichzeitig sind bis zu 60 % der Patienten weiterhin nicht durch diese Therapien behandelbar oder es wird kein langfristiges Therapieansprechen erzielt. Zudem wurden Patienten mit Hochrisikomerkmale (z. B. HGBL) nicht konsistent und umfassend in Studien untersucht.

Folglich besteht angesichts des beträchtlichen Anteils an Patienten, bei denen die Krankheit nach den derzeit zugelassenen Therapien erneut auftritt, nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer innovativen, sicheren, wirksamen und gut zugänglichen Behandlung.

Durch die erzielten Therapiefortschritte leistet Loncastuximab tesirin hinsichtlich der Wirksamkeit und des verträglichen Sicherheitsprofils als Monotherapie in einer breiten Patientenpopulation inkl. Hochrisikomerkmale sowie der einfachen Verabreichung/Verfügbarkeit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfes im AWG.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	1.359–1.903
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; r/r: Refraktär / rezidivierend.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	Nicht quantifizierbar	1.359–1.903
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; r/r: Refraktär / rezidivierend.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	143.489,67 € <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS-2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen und würde inkl. zusätzlich notwendiger und sonstiger Leistungen zu Jahrestherapiekosten in Höhe von 428.592,31 € führen.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; r/r: Refraktär / rezidivierend.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ systemischen Behandlungslinien	93.292,87 €
		Tafasitamab + Lenalidomid		101.401,70 €
		Axicabtagen-Ciloleucel		283.380,35 €
		Lisocabtagen maraleucel		346.357,47 €
		Tisagenlecleucel		266.032,75 €
		Allogene Stammzelltransplantation		65.175,32 € bis 101.841,63 €
		Autologe Stammzelltransplantation		33.244,37 € bis 39.240,64 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom;  r/r: Refraktär / rezidivierend.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Loncastuximab tesirin (Zynlonta<sup>®</sup>) sind in der Fachinformation sowie im Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben.

### Dosierung und Art der Anwendung

Zynlonta<sup>®</sup> darf nur unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung mit der Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen hat.

Die empfohlene Dosis von Zynlonta<sup>®</sup> beträgt 0,15 mg/kg alle 21 Tage für 2 Zyklen, gefolgt von 0,075 mg/kg alle 21 Tage für nachfolgende Zyklen, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität.

Sofern nicht kontraindiziert, werden, um durch Pyrrolbenzodiazepin (PBD) bedingte toxische Wirkungen abzumildern, 3 Tage lang zweimal täglich per os oder intravenös 4 mg Dexamethason verabreicht, beginnend am Tag vor der Gabe von Zynlonta<sup>®</sup>. Wird die Dexamethason-Prämedikation nicht am Tag vor der Zynlonta<sup>®</sup>-Gabe begonnen, sollte mindestens 2 Stunden vor der Zynlonta<sup>®</sup>-Gabe mit einer peroralen oder intravenösen Dexamethason-Gabe begonnen werden.

Wurde eine geplante Zynlonta<sup>®</sup>-Dosis nicht gegeben, so ist die Dosis so bald wie möglich nachzuholen. Anschließend ist das Dosisregime so anzupassen, dass der Abstand von 21 Tagen zwischen den Dosen erhalten bleibt.

Für hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) sowie nicht-hämatologische (Ödem und Erguss, andere Nebenwirkungen) Nebenwirkungen sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen definiert.

### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Zynlonta<sup>®</sup> erforderlich.

Zynlonta<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [Creatinine-Clearance, CrCl] von 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht. Die Auswirkungen einer

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

schweren Nierenfunktionsstörung oder terminalen Niereninsuffizienz (mit oder ohne Hämodialyse) auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin sind nicht bekannt. Gegebenenfalls ist eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich.

Zynlonta<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $>1,5 \times$  obere Grenze des Normalbereichs [OGN] und beliebige Aspartat-Aminotransferase [AST]) nicht untersucht. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.

**Gegenanzeigen und Warnhinweise**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen bezüglich Rückverfolgbarkeit, Erguss und Ödem, Myelosuppression, Infektionen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Hautreaktionen, Embryofetale Toxizität und Fertilität. Weiterhin sind gesonderte Hinweise zur Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

Zynlonta<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde bei mit Loncastuximab tesirin behandelten Patienten über Ermüdung (Fatigue) berichtet, was beim Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist.

Die symptomatische Behandlung und supportive Maßnahmen sollten zur Behandlung von Toxizitäten bei Überdosierung angewandt werden.

**Pharmakovigilanz**

Die im RMP dargelegten Verpflichtungen stellen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung sowie eine permanente Kontrolle während der Vermarktung sicher und sind hinsichtlich Risikominimierung alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen.