

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematischer Aufbau von Loncastuximab tesirin.....	8
Abbildung 2: CD19-Expression auf B-Zellen.....	8
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Loncastuximab tesirin.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Adenin
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Cytosin
CAR-T	Chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
CD	Cluster of Differentiation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EU	Europäische Union
G	Guanin
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-cell Lymphoma)
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
IgG1	Immunglobulin G1
mAK	Monoklonaler Antikörper
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBD	Pyrrrolbenzodiazepin
Pola-BR	Polatuzumab, Bendamustin, Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert/ refraktär
SZT	Stammzelltransplantation
T	Thymin
Tafa-Len	Tafasitamab, Lenalidomid
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Loncastuximab tesirin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Zynlonta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01FX22</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18423652	EU/1/22/1695/001	10 mg lyophilisiertes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.	1 Durchstechflasche
EU: Europäische Union, PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Loncastuximab tesirin (ZYNLONTA<sup>®</sup>) ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen (1).

#### Hintergrund

Zur Einteilung lymphatischer Neoplasien, zu welcher die Tumorentitäten DLBCL und HGBL gehören, wurde von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ein Klassifikationssystem eingeführt. Gemäß der fünften Auflage dieser WHO-Klassifikation bildet HGBL eine Gruppe mit exklusiven Genexpressionsmerkmalen (MYC, BCL 2 und/oder BCL 6) unter gleichzeitiger Anerkennung einer variablen Morphologie (2, 3). Für die Behandlung von Patienten mit HGBL liegen nur wenig Daten vor und das Krankheitsbild wird als grundsätzlich sehr ähnlich bzw. schwer abgrenzbar zu DLBCL gesehen. Bei nachfolgender Verwendung des Begriffes DLBCL ist dessen Subtyp HGBL daher mit inbegriffen und wird nicht jeweils gesondert ausgewiesen.

Das DLBCL ist eine heterogene Erkrankung, welche zu den häufigsten und aggressivsten Neoplasien des lymphatischen Systems gehört (4). Mit 30–40 % stellt es die häufigste Form aller Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)-Fälle dar (5, 6). Weltweit ist das DLBCL für die größte Lymphom-bezogene Krankheitslast verantwortlich (7) und führt durch den aggressiven klinischen Verlauf der Erkrankung unbehandelt rasch zum Tod (4, 8).

Die Behandlung des neu-diagnostizierten DLBCL verfolgt mit Heilungsraten von 60–70 % einen kurativen Ansatz (4, 9). Allerdings erleiden etwa 30–40 % der Patienten ein Rezidiv nach der Erstlinientherapie oder zeigen sich refraktär auf die initiale Behandlung (4, 10). Mehr als 60 % dieser Patienten sind jedoch für eine kurative Behandlung mittels autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) ungeeignet (10) und ungefähr die Hälfte aller r/r DLBCL-Patienten erfüllen die Kriterien für eine CAR-T-Therapie nicht (11) oder erfahren nach der CAR-T-Behandlung ein Rezidiv innerhalb eines Jahres (12, 13). Folglich stehen für diese Patienten nur noch palliative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Kürzlich wurden die Kombinationen Polatuzumab, Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) sowie Tafasitamab

und Lenalidomid (Tafa-Len) für Patienten, die für eine hämatopoetische bzw. für eine autologe SZT nicht in Frage kommen, d. h. nicht-hochdosisfähig sind, zugelassen (4, 14, 15). In dieser sich stark verändernden Behandlungslandschaft haben sich diese Therapien zu den am häufigsten verwendeten und empfohlenen Behandlungsoptionen entwickelt (4, 9, 16). Trotz der Zulassung neuer Therapien stellt diese palliativ zu behandelnde Patientenpopulation aufgrund der sehr ungünstigen Prognose weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar (10, 17, 18). Die Patienten mit dem Subtyp HGBL werden in Abwesenheit von prospektiven klinischen Daten analog dem Therapiealgorithmus des DLBCL behandelt (9). Durch die Aggressivität der vorliegenden Anomalien und der damit verbundenen schlechteren Krankheitsprognose, sind die Heilungsraten und auch die Eignung für eine Transplantation (CAR-T bzw. SZT) deutlich geringer einzustufen (19).

Folglich sind neue, zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten für die stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie von großer Bedeutung, um die Überlebensraten und Lebensqualität der Patienten zu verbessern und eine bestmögliche Kontrolle der Symptomlast zu erzielen.

### **Loncastuximab tesirin**

#### ***Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC)***

ADCs stellen einen innovativen Therapieansatz in der Krebstherapie dar. Sie verbinden die Vorteile einer hohen Selektivität des zielgerichteten Antikörpers mit dem Potenzial eines zytotoxischen Wirkstoffes (dem sogenannten Payload), welche über einen spaltbaren Linker miteinander verknüpft sind. Die hochspezifische und selektive Wirkweise an der Zielzelle reduziert die Toxizität der zytotoxischen Wirkkomponente und reduziert Zellschädigungen in umliegenden gesunden Zellen (20).

Bei Loncastuximab tesirin handelt es sich um ein gegen das B-Lymphozyten-Antigen Cluster of Differentiation 19 (CD19)-gerichtetes ADC. Die Antikörperkomponente Loncastuximab besteht aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper (mAK) des Typs Immunglobulin G1 (IgG1), welcher über einen proteolytisch spaltbaren Valin-Alanin-Dipeptid-Linker mit der alkylierenden Wirkstoffkomponente, einem Pyrrolbenzodiazepin (PBD)-Dimer (SG3199), verbunden ist (1, 21). PBD-Dimere sind durch die kovalente Quervernetzung von DNA-Strängen äußerst wirksam und zytotoxisch. Sie bieten daher gegenüber ADCs, die Mikrotubuli-Inhibitoren oder klassische Chemotherapeutika als Wirkkomponente verwenden, deutliche Vorteile. PBD-Dimere haben die Fähigkeit, auf Antigene mit niedriger Kopienzahl und tumorauslösende Zellen abzielen und erfordern daher nur ein niedriges Antikörper-Wirkstoff-Verhältnis (22). Die Verbindung des Linkers mit dem Payload PBD wird als Tesirin (SG3249) bezeichnet und trägt gleichzeitig zur Namensgebung des ADC Loncastuximab (Antikörperkomponente) tesirin (Linker einschließlich Payload) bei (1, 21). An jedes Antikörper-Molekül sind dabei durchschnittlich 2,3 Tesirin-Moleküle über chemische Konjugation gebunden. In Abbildung 1 ist der Aufbau und die chemische Struktur von Loncastuximab tesirin schematisch dargestellt.

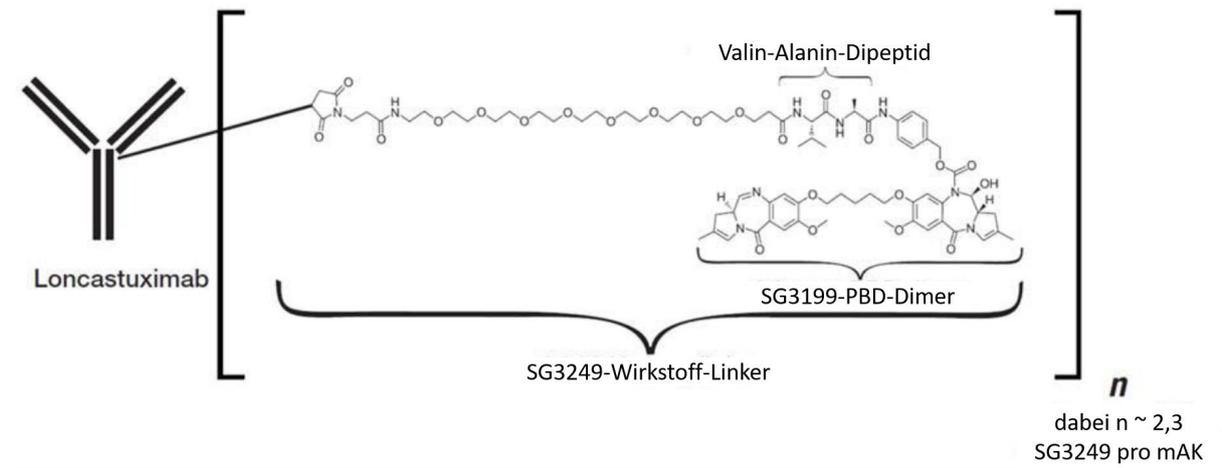


Abbildung 1: Schematischer Aufbau von Loncastuximab tesirin

mAK: Monoklonaler Antikörper; PBD: Pyrrolbenzodiazepin

Quelle: modifiziert nach (1)

### ***B-Lymphozyten-Antigen CD19***

Das CD19-Antigen ist ein spezifisches Transmembranmolekül, das auf der Oberfläche von B-Lymphozyten exprimiert wird. Die CD19-Expression ist in gesunden Zellen auf die verschiedenen Stadien der B-Zell-Entwicklung und Differenzierung (außer hämatologischen Stamm- und Plasmazellen) beschränkt (siehe Abbildung 2). Die Oberflächenexpression von CD19 findet erstmals während der B-Zell-Lymphopoese zum Zeitpunkt der Immunglobulin-Gen-Umlagerung statt. CD19 ist maßgeblich an der Regulation von Transmembransignalen in B-Zellen beteiligt und ist somit entscheidend für eine optimale Immunantwort des Körpers. Bei einer Überexpression ist die Bildung und Entwicklung unreifer Vorläuferzellen gestört, sodass die Anzahl peripherer B-Zellen drastisch gesenkt ist (23, 24). Die CD19-Expression bleibt in den meisten bösartigen B-Zellen wie z. B. bei einer Leukämie und NHL mit B-Zell Ursprung erhalten (22). Bei entarteten B-Zellen verstärkt CD19 die vermittelte Signaltransduktion und trägt somit zur Tumorzellproliferation bei (24, 25). Durch seine konstant hohe Expression stellt CD19 eines der zuverlässigsten Oberflächenbiomarker für B-Lymphozyten dar und bildet somit ein therapeutisch relevantes Ziel für mAK bzw. ADC (23).

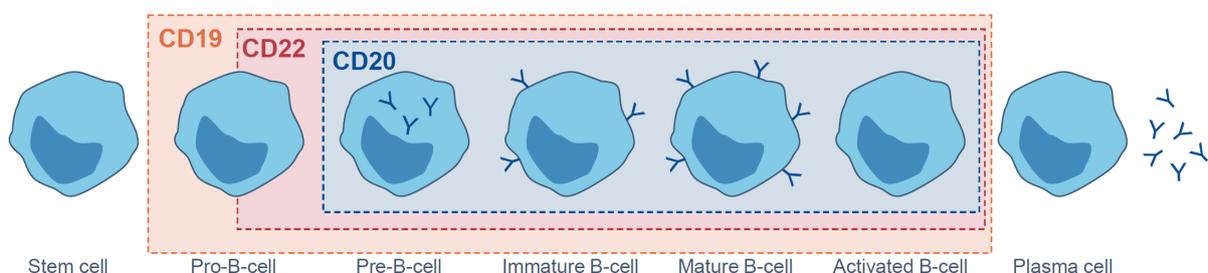


Abbildung 2: CD19-Expression auf B-Zellen

CD: Cluster of Differentiation

Quelle: modifiziert nach (23, 26, 27)

### ***Wirkmechanismus***

Der Wirkmechanismus von Loncastuximab tesirin ist in Abbildung 3 dargestellt: **(1)** Loncastuximab tesirin bindet mit picomolarer Affinität an humane CD19-Antigene auf der Oberfläche von Tumorzellen und wird nachfolgend schnell in die B-Lymphozyten internalisiert (23, 28, 29). **(2)** Nach anschließender proteolytischer Spaltung des Valin-Alanin-Dipeptid Linkers wird die sehr wirksame zytotoxische Wirkkomponente PBD innerhalb der Zelle freigesetzt. **(3)** Aufgrund der Bindung von PBD an die Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) in der kleinen Furche der DNA entstehen zytotoxische Querverbindungen, **(4)** durch welche die Replikation der DNA blockiert und anschließend die Apoptose induziert wird **(5)** (28, 30).

In einem *in vitro*-Modell an Prostatakarzinomzellen entstand dabei die Mehrheit der DNA-Querverbindungen innerhalb der ersten zwei Stunden; deren Anzahl nahm bis zu vier Stunden nach Inkubation weiter zu und persistierte bis zu 36 Stunden nach Inkubation (28, 30).

*In vivo*-Mausmodelle zeigten eine dosisabhängige Wirkung von Loncastuximab tesirin, gemessen als durchschnittliches Tumorzellvolumen (22). Zudem besteht eine negative Korrelation zwischen der mittleren inhibitorischen Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC<sub>50</sub>) und der CD19-Dichte auf der Oberfläche der B-Lymphozyten (22).

Ein Vorteil der durch die PBD-hervorgerufene Blockade der DNA-Replikation ist die minimale Beeinträchtigung der DNA-Struktur, welche das Einsetzen von DNA-Reparaturmechanismen verhindert und so zur Persistenz über eine Zeit von 36 Stunden beiträgt (22, 30). Außerdem bewirkt die kurze Halbwertszeit von PBD, dass der Bystander-Effekt (Penetration der Zellmembran in benachbarte Tumorzellen, unabhängig von deren CD19-Expression) eingeschränkt und die systemische Akkumulation von freiem Wirkstoff begrenzt ist, welche zur Off-target-Toxizität beitragen könnte (30).

Da die CD19-Expression gewebespezifisch und auf B-Zellen und folliculäre dendritische Zellen beschränkt ist, stellt es eine geeignete Zielstruktur für die Behandlung von B-Zell Lymphomen und Leukämien dar (23).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

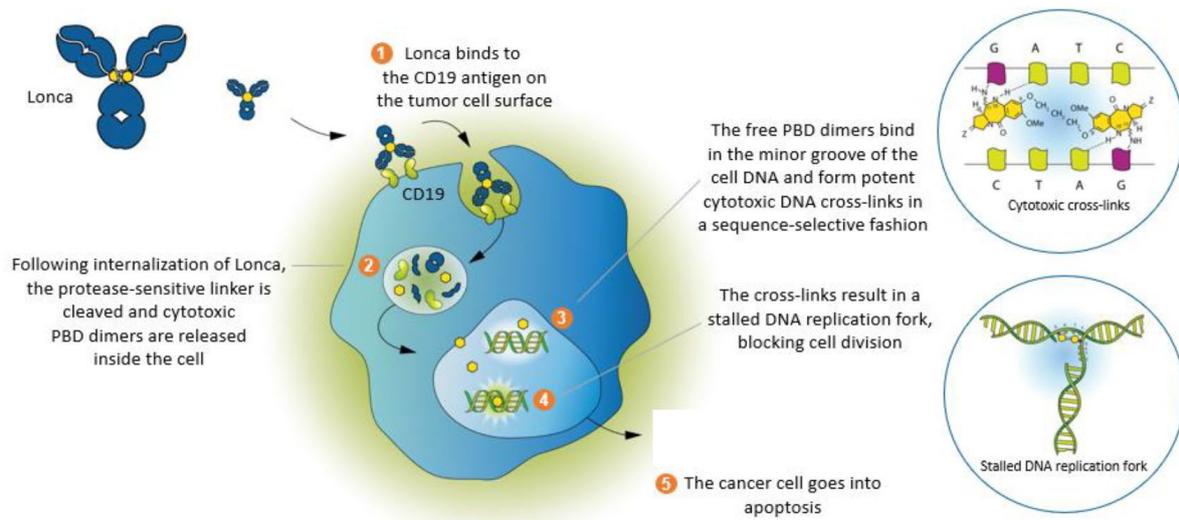


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Loncastuximab tesirin

A: Adenin; C: Cytosin; CD19: Cluster of Differentiation 19; DNA: Desoxyribonukleinsäure; G: Guanin;

Lonca: Loncastuximab tesirin; PBD: Pyrrolobenzodiazepin; T: Thymin

Quelle: modifiziert nach (21)

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Zynlonta<sup>®</sup> (Stand: 03.2023) entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

#### Abschnitt 2.1

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Loncastuximab tesirin stammen aus firmeninternen Quellen, der Fachinformation zu Zynlonta<sup>®</sup> (Stand: 03.2023) sowie aus öffentlich verfügbarer Primär- und Sekundärliteratur, welche mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

#### Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Loncastuximab tesirin in Deutschland wurde der Fachinformation zu Zynlonta<sup>®</sup> (Stand: 03.2023) entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
2. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. d. O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Zynlonta. EMA/CHMP/625745/2022. Stand: 15.09.2022. 2022.
4. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.
5. Chaganti, S., Illidge, T., Barrington, S., McKay, P., Linton, K. et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 174(1): 43-56.
6. Graf La Rosée, P. Non-Hodgkin-Lymphome. *Kompass Onkologie* 2018; 5(1): 10-10.
7. Thandra, K. C., Barsouk, A., Saginala, K., Padala, S. A., Barsouk, A. et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)* 2021; 9(1).
8. Harrysson, S., Eloranta, S., Ekberg, S., Enblad, G., Jerkeman, M. et al. Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer Journal* 2021; 11(1): 9.
9. Borchmann, P., Skoetz, N. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf) [Zugriff: 16.11.2022]. 2022.
10. Sarkozy, C., Sehn, L. H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3): 209-216.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Paillassa, J., Di Blasi, R., Chevret, S., Bernard, S., Darmon, M. et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Patients with Relapse/Refractory DLBCL: Retrospective Analysis of the Eligibility Criteria. *Blood* 2019; 134(Supplement\_1): 2887-2887.
12. Chong, E. A., Ruella, M., Schuster, S. J. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy (incl. Supplement). *New England Journal of Medicine* 2021; 384(7): 673-674.
13. Shadman, M., Pasquini, M., Ahn, K. W., Chen, Y., Turtle, C. J. et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood* 2022; 139(9): 1330-1339.
14. Incyte Biosciences Distribution B. V. MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
15. Roche Registration GmbH. Polivy®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V. Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/tafasitamab/tafasitamab-stellungnahme-20220105.pdf> [Zugriff: 04.05.2022]. 2021.
17. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-1808.
18. Goldfinger, M., Cooper, D. L. Refractory DLBCL: Challenges and Treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22(3): 140-148.
19. Li, J., Liu, X., Yao, Z., Zhang, M. High-Grade B-Cell Lymphomas, Not Otherwise Specified: A Study of 41 Cases. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 1903-1912.
20. Drago, J. Z., Modi, S., Chandarlapaty, S. Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021; 18(6): 327-344.
21. Kahl, B. S., Chung, K. Y., Hamadani, M., Heffner, L. T., Caimi, P. F. et al. Poster presented at the ASCO Annual Meeting, June 03 - 07, 2016, Abstract 420: A phase 1 dose-escalation study to evaluate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of ADCT-402 in patients with relapsed or refractory B-cell lineage non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). 2016.
22. Zammarchi, F., Corbett, S., Adams, L., Tyrer, P. C., Kiakos, K. et al. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies. *Blood* 2018; 131(10): 1094-1105.

23. Wang, K., Wei, G., Liu, D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1(1): 36.
24. Fujimoto, M., Poe, J. C., Inaoki, M., Tedder, T. F. CD19 regulates B lymphocyte responses to transmembrane signals. *Semin Immunol* 1998; 10(4): 267-277.
25. Poe, J. C., Minard-Colin, V., Kountikov, E. I., Haas, K. M., Tedder, T. F. A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lymphoma development and progression in mice. *J Immunol* 2012; 189(5): 2318-2325.
26. Pavlasova, G., Mraz, M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica* 2020; 105(6): 1494-1506.
27. Lanza, F., Maffini, E., Rondoni, M., Massari, E., Faini, A. C. et al. CD22 Expression in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biological Significance and Implications for Inotuzumab Therapy in Adults. *Cancers (Basel)* 2020; 12(2).
28. Hartley, J. A. Antibody-drug conjugates (ADCs) delivering pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimers for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2021; 21(7): 931-943.
29. Furqan, F., Hamadani, M. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a review of clinical data. *Ther Adv Hematol* 2022; 13: 1-10.
30. Hartley, J. A., Flynn, M. J., Bingham, J. P., Corbett, S., Reinert, H. et al. Pre-clinical pharmacology and mechanism of action of SG3199, the pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimer warhead component of antibody-drug conjugate (ADC) payload tesirine. *Sci Rep* 2018; 8(1): 10479.