

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. September 2023

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

**Loncastuximab Tesirin
(diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL),
High Grade B-Zell-Lymphom (HGBL))**

**veröffentlicht am 15. August 2023
Vorgangsnummer 2023-05-15-D-936
IQWiG Bericht Nr. 1613**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Loncastuximab Tesirin (Zynlonta®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Anstieg des Hämoglobingehaltes
 4. 3. 2. Transfusionen
 4. 3. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Loncastuximab Tesirin (Zynlonta®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome. Loncastuximab Tesirin ist zugelassen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des High-Grade B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Für Hochdosistherapie (HDT) geeignet	nach ärztlicher Maßgabe: - Tisagenlecleucel - Axicabtagen Ciloleucel - HDT mit autologer SZT - HDT mit allogener SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Für Hochdosistherapie (HDT) nicht geeignet	nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Einteilung in diese beiden Subgruppen ist nach Einführung der neueren Arzneimittel nicht mehr nachvollziehbar. Wichtigere Kriterien sind Ansprechen und Verträglichkeit bei den vorherigen Therapien. Korrekt ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei der Konkretisierung der zu berücksichtigenden Therapieformen durch den G-BA werden allerdings Kombinationen aufgeführt, die in dieser Form nicht evidenzbasiert sind und auch nicht in Leitlinien empfohlen werden.
- Loncastuximab Tesirin ist ein neues Antikörper-Drug-Konjugat. Basis der frühen Nutzenbewertung ist LOTIS-2, eine einarmige, multizentrische Phase-II Studie mit 145 Pat.
- Loncastuximab Tesirin führte bei 48,3% der Pat. zu einer Remission. Die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 28,6%.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag bei 56%. Am häufigsten trugen Zytopenien und immunvermittelte Nebenwirkungen auf.
- Loncastuximab Tesirin wird als Monotherapie und nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln gegeben.

Loncastuximab Tesirin ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel beim r/r DLBCL. Der Zusatznutzen ist auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht quantifizierbar.

2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:

- DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS)
- DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit *MYC* und *BCL2* Rearrangement.

3. Stand des Wissens

Der Therapieanspruch bei aggressiven B-Zell-Lymphomen ist kurativ. Kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Aktuell werden die Optionen durch bispezifische Antikörper erweitert. Weitere Konzepte mit Einsatz von Zytostatika können Symptome lindern, haben aber keinen kurativen Anspruch.

Loncastuximab Tesirin gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Es besteht aus der Verbindung eines Anti-CD19-Antikörpers mit Tesirin (SG1399). Diese Pyrrolbenzodiazepin-Dimere induzieren Interstrang-Vernetzungen doppelsträngiger DNS und wirken dadurch rasch zytotoxisch. Tesirin ist *in vitro* bei soliden Tumoren, aber auch bei hämatologischen Neoplasien effektiv, besonders in Zellen mit einem DNS-Reparatur-Defekt.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Loncastuximab Tesirin beim rezidivierten / refraktären DLBCL oder HGBL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Loncastuximab Tesirin bei rezidivierten / refraktären DLBCL oder HGBL

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Caimi, 2023 [4], Dossier	DLBCL ⁵ , HGBL, >2 Vortherapien	-	Loncastuximab Tesirin	145	48,3 ⁶	4,93	9,53

¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten war Loncastuximab Tesirin in dieser Indikation von der FDA und von der EMA im Dezember 2022 zugelassen worden.

4. Dossier und Bewertung von Loncastuximab Tesirin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe. Dem entspricht die Festlegung der ZVT durch den G-BA. Die alte „binäre“ Aufteilung nach der Eignung für eine Hochdosistherapie ist durch eine differenzierte Beurteilung des Allgemeinzustands unter besonderer Berücksichtigung des Ansprechens auf Vortherapien und spezifischer Toxizitäten abgelöst worden.

Auch sind die im Detail genannten, zu berücksichtigenden Therapieformen nicht im vollen Umfang nachvollziehbar. So wird z. B. explizit eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid vor einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation aufgeführt. Das entspricht weder den Leitlinien noch der Versorgungspraxis.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist LOTIS-2, eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Die Studie begann am 1. August 2018. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. In die Studie wurden 145 Pat. mit aggressiven B-Zell-Lymphomen aufgenommen:

- DLBCL 127
- HGBL 11
- PMBCL 7

Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. September 2022. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.

Die mediane Überlebenszeit lag bei 9,53 Monaten, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten bei 28,6%.

Eine detaillierte Aufstellung der Postprogressionstherapie scheint im Dossier zu fehlen.

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

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von LOTIS-2. Das Ansprechen wurde mittels PET-CT erfasst. Die Gesamtansprechrate lag bei 48,3%, die Rate kompletter Remissionen bei 24,8%. Die mediane Remissionsdauer betrug 13,37 Monate.

Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde mit 4,93 Monaten berechnet.

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

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in LOTIS-2 mittels der validierten Instrumente EQ-5D-5L und FACT-Lym erfasst. Im intraindividuellen Vergleich zeigte sich eine Stabilisierung von Krankheitsverläufen, in einzelnen Subskalen Hinweise auf eine Verbesserung.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in LOTIS-2 bei 73,8%. Häufigste, schwere Nebenwirkungen waren Neutropenie (26,2%), Anstieg der gamma GT (17,2%), Thrombozytopenie (17,9%) und Anämie (10,3%).

Therapie-assoziierte Todesfälle traten nicht auf. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 24,8%. Bei 40% der Pat. wurde die Dosis bis zum dritten Zyklus reduziert.

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des G-BA ist relativ kurz. Er fokussiert auf den methodischen Aspekt des Fehlens vergleichender Daten. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Loncastuximab Tesirin wird als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktären DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien ist derzeit intensiver klinischer Forschung. Vielversprechende, neue Optionen sind

- CAR-T-Zellen
- Bispezifische Antikörper
- Antikörper-Drug-Konjugate.

So haben die CAR-T-Zellen die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im ersten Rezidiv bereits abgelöst.

Loncastuximab Tesirin ist das erste, in dieser Indikation zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat. Es ist hoch wirksam mit einer Ansprechrate von fast 50%. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist relativ hoch und bedingt durch den toxischen Effekt von Tesirin. Bei 40% der Pat. war in den ersten beiden Zyklen eine Dosisreduktion erforderlich. Fast ein Viertel der Pat. brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Hier ist zu berücksichtigen, dass dies ein Kollektiv intensiv vorbehandelter Pat. ist.

Dennoch ist die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse niedriger als bei einer Hochdosistherapie. Insbesondere die frühe Anpassung der Dosierung erfordert eine sorgfältige Überwachung und konsequentes Nebenwirkungsmanagement.

Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Wie u. a. bei den CAR T-Zellen sind die Ergebnisse der Phase-II-Studie zu Loncastuximab Tesirin beeindruckend. Aber auch hier spielt eine mögliche Patientenselektion eine Rolle. Entsprechend sind jetzt prospektiv randomisierte Studien erforderlich, um die Positionierung von Loncastuximab Tesirin evidenzbasiert im Therapiealgorithmus des DLBCL zu etablieren.

Loncastuximab Tesirin führte beim rezidivierten/refraktären DLBCL zu Ansprechraten von fast 50% mit nachhaltigen Remissionen über mehrere Jahre. Der Zusatznutzen ist auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht quantifizierbar.

7. Literatur

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@view/html/index.html
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-

[erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitäten-DLBC-2022-10.pdf](#)

3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](#)
4. Caimi PF, Ai WZ, Aleruccio JP et al.: Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica* Aug 31, 2023. DOI: [10.3324/haematol.2023.283459](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Björn Chapuy (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), und Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) erarbeitet.