



Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Loncastuximab-Tesirin

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Medizinprodukte charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Medizinprodukt benötigt bzw. eingesetzt wird*

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung. Es wird darum gebeten, die CE-Zertifizierung und die Gebrauchsanweisung zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen



6. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Arzneimittel charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Arzneimittel benötigt bzw. eingesetzt wird *

- Nein
 Ja

a. Name des Arzneimittels und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

Zynlonta®, Swedish Orphan Biovitrum AB. Aktuell ist das Arzneimittel noch zugelassen auf ADC Therapeutics, Übertragung auf Swedish Orphan AB erfolgt im März 2023

b. Datum der letzten Arzneimittelzulassung, Name der erteilenden Institution und Anwendungsgebiet laut Fachinformation. Es wird darum gebeten, die Fachinformation zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen

Die Zulassung erfolgte am 20.12.2022 durch die Europäische Kommission.

7. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Bitte um Einführung eines Kodes für die Gabe von Loncastuximab-Tesirin in Kapitel 6 der OPS-Klassifikation für das Jahr 2024.

Anwendungsgebiet laut Fachinformation:

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.

Wirkmechanismus:

Loncastuximab-Tesirin (Zynlonta®) ist ein auf Cluster of Differentiation (CD) 19-abzielendes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC). Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie [1].

Das DLBCL ist eine aggressive neoplastische Erkrankung lymphatischer B-Zellen und wird den Non-Hodgkin Lymphomen zugeordnet. Die Inzidenz des DLBCL beträgt ca. 7 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr [2]. Mit einem Anteil von etwa 30-40% ist es die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms und mit 80% das meist diagnostizierte aggressive Lymphom [3]. Das DLBCL ist weltweit für die größte Lymphom-bezogene Krankheitslast verantwortlich und führt durch den aggressiven Verlauf der Erkrankung unbehandelt rasch zum Tod. Bei einem frühzeitigen Beginn sind unter adäquater Therapie Heilungsraten von 60-70% möglich. Jedoch sind 30-50% der Patienten mit DLBCL therapierefraktär, d.h. sie sprechen nicht auf eine Erstlinientherapie an oder erleiden nach vollständigem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung ein Rezidiv. Bei fehlendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie steigt das Mortalitätsrisiko erheblich. Die mediane Lebenserwartung beträgt etwa 7 Monate bei einer 2-Jahres-Überlebensrate von 24% [4]. Bei Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) beträgt die mediane Überlebensdauer rund 6 Monate. Nach 2 Jahren leben noch weniger als 20% der Patienten [4].

Loncastuximab-Tesirin ist das bisher einzige zugelassene CD19-gerichtete ADC, das als Monotherapie für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL zugelassen ist. Strukturell besteht



Loncastuximab-Tesirin aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper (Loncastuximab), welcher spezifisch an das B-Lymphozyten-Antigen CD 19 bindet, und aus durchschnittlich zwei bis drei an den Antikörper kovalent gebundenen Tesirin-Molekülen. Die Tesirin-Moleküle umfassen jeweils einen spaltbaren Dipeptid-Linker sowie eine alkylierende Wirkstoffkomponente (Pyrrolobenzodiazepin), welches eine kovalente Quervernetzung von DNA-Strängen auslösen kann und hierdurch hochtoxisch auf Krebszellen wirkt. Loncastuximab-Tesirin zeichnet sich durch die Kombination der Vorteile einer hohen Selektivität des zielgerichteten Antikörpers mit dem Potenzial eines zytotoxischen Wirkstoffes aus. Dies ermöglicht sowohl eine hochspezifische und selektive Wirkweise an der Zielzelle als auch eine gleichzeitige Reduktion der Toxizität bzw. Zellschädigung durch die zytotoxische Wirkkomponente in umliegenden gesunden Zellen [5].

8. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Eine Kodierung der Gabe von Loncastuximab-Tesirin ist in der derzeit gültigen Fassung der OPS Klassifikation nicht enthalten, weshalb eine Datenerhebung der Einsätze nicht stattfinden kann.

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Die Gabe von Loncastuximab-Tesirin wurde im Rahmen des NUB-Verfahrens für 2023 mit Status 11 bewertet. Für die Weiterentwicklung des aG-DRG Systems 2026 (Datenerhebung 2024) ist daher die Aufnahme eines OPS Codes erforderlich.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

Evidenzlage für Loncastuximab-Tesirin zur Behandlung des DLBCL

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab-Tesirin wurde in einer multizentrisch und offen geführten, einarmigen Phase II-Studie (LOTIS-2) mit 145 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder hochgradigem B-Zell-Lymphom, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten hatten, untersucht [1].

Im Rahmen der Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes der Studie zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 48,3% (70 von 145 Patienten; 95%-KI [39,9; 56,7]). Hierbei wiesen 35 Patienten ein vollständiges und 35 Patienten ein partielles Therapie-Ansprechen auf (25). Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 10,3 Monate und das Gesamtüberleben lag im Median bei 9,9 Monaten (95%-KI 6,7; 11,5] bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,3 Monaten [1].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 des National Cancer Institutes (NCI) waren Anämien (10%), Thrombozytopenien (12%), Neutropenien (10%) und Leukopenien (6%), bei denen es sich allerdings hauptsächlich um hämatologische Laboranomalien handelte. In der Gesamtschau liegt demnach ein beherrschbares Nebenwirkungsprofil mit akzeptabler Toxizität von Loncastuximab-Tesirin vor [1].

1. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Havenith K, Feingold J, He S, Qin Y, Ungar D, Zhang X, and Carlo-Stella C. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(6): 790-800.
2. Lenz G, Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper. Leitlinie der Onkopedia. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.01, Juni 2022, AWMF Registernummer: 018/038OL, <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>, Zugriff am 17.08.2022. 2022.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. *Blood*. 2018; 131(5): 587-588.
5. Furqan F and Hamadani M. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a review of clinical data. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022; 13.e 8a

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Aufgrund der Vergabe des NUB Status 11 sind durch das InEK Kosten in relevanter Höhe bestätigt worden. Eine sachgerechte Vergütung über das aG-DRG System ist demnach nicht gegeben.

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) ***

Vergleichbare Verfahren sind z.B. die Kombinationstherapien Tafasitamab mit Lenalidomid und Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie die CAR-T Therapien Tisagenlecleucel, Lisocabtagen-Maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel. Alle vergleichbaren Verfahren werden derzeit über NUB oder Zusatzentgelte vergütet.

g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Im Rahmen des NUB-Verfahrens für 2023 haben insgesamt 302 Krankenhäuser eine NUB-Anfrage gestellt. Über die Fallzahl, bei der Loncastuximab-Tesirin zur Anwendung kommt, liegen derzeit keine Daten vor.

h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

./.

9. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

Eine Kodierung ist bislang nicht möglich.

10. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 8.d aufführen)