



Tafasitamab vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Tidig bedömningsrapport 2021-04-22

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tafasitamab (tidigare kallat MOR208 eller Xmab®5574). Registrerat som Monjuvi i USA.
Nyhetsbeskrivning	Nytt läkemedel.
Klassificering	ATC-kod: L01XC. Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	MorphoSys/ Incyte Corporation/ Xencor
Indikation, förväntad	I kombination med lenalidomid följt av monoterapi till vuxna patienter med diffust storcelligt B-cells lymfom (DLBCL), som återfallit (relapse) eller som inte svarat på behandling och inte är lämpliga för, eller inte vill ha autolog stamcellstransplantation (ASCT) [1-3].
Verkningsmekanism	Tafasitamab är en modifierad humaniserad monoklonal antikropp mot CD19, en antigen som uttrycks på ytan av maligna B-celler. Genom att binda till CD19 inducerar tafasitamab celledöd av maligna B-celler [2].
Dosering, förväntad	Intravenös infusion, 12 mg/kg tafasitamab i cykler enligt följande schema: Cykel 1: Dag 1, 4, 8, 15 och 22 av varje 28-dagars cykel Cykel 2 och 3: Dag 1, 8, 15 och 22 av varje 28-dagars cykel Cykel 4 och därefter: Dag 1 och 15 av varje 28-dagars cykel Ansökan avser kombinationen med lenalidomid från dag 1 till dag 21 under maximalt 12 cykler [2].
Administreringsätt	Intravenös infusion. MONJUVI (tafasitamab-cxix) tillhandahålls som en 200 mg singeldos injektionsflaska i USA [2].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-05-20 [1] Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021 Q2 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA
Berörd vårdverksamhet	Hematologer, onkologer.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgift för Sverige saknas. I USA, där tafasitamab är godkänt med produktnamn Monjuvi, kan kostnaden för en förpackning på 200 mg ligga kring \$ 1262 (cirka SEK 11 159 enligt valuta.se 2020-10-20), under vissa förutsättningar [4]. Med doseringen 12 mg/kg så skulle kostnaden för en patient, som väger 83,3 kg, det första året med tafasitamab ligga på runt 1,9 mnkr. Kostnaderna för lenalidomid tillkommer.



Annan påverkan	Administrering av detta preparat förutsätter kvalificerad personal och lämplig lokal, som borde finnas inom befintlig verksamhet.
Sjukdomen	
Förekomst	Enligt det svenska lymfomregistret ligger den årliga incidensen för storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) mellan 500–600 individer. Medianåldern är 70 år. Något fler män än kvinnor drabbas [5].
Sjukdomens svårighetsgrad	I SCHOLAR-1, en internationell retrospektiv multikohort studie omfattande 636 patienter med refraktär DLBCL, som publicerades 2017, rapporterades komplett remission hos sju procent på nästa linjes behandling, positivt behandlings svar (pooled objective respons) hos 26 procent och en medianöverlevnad på 6 månader [6].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Aggressiva B-cellslymfom, Nationellt vårdprogram 4.0. 2019 Regionala cancercentrum i samverkan. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf</p> <p>Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI). Den primära behandlingen av DLBCL är R-CHOP-kurer, som består av en kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon. Vid återfall i DLBCL rekommenderas högdos cytostatika följt av autolog SCT till yngre patienter (vanligen inte äldre än 70 år).</p> <p>Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling rekommenderas cytostatikaregimer med R-GEMOX (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin), RB (rituximab och bendamustin) och R-IME/IMVP (rituximab, ifosfamid, metotrexat och etoposid). Inklusion i en klinisk studie bör alltid övervägas inför behandlingsstart [5].</p>

Vetenskaplig dokumentation			
	L-MIND, Salles et al. 2020 [7], NCT02399085 [8]	Jurczak et al. 2018 [9], NCT01685008 [10]	RE-MIND, Nowakowski et al. 2020 [11], NCT04150328 [12]
Typ av studie	Fas II, multicenter, öppen singelarmsstudie	Fas IIa, multicenter, öppen singelarmsstudie	Observationell retrospektiv kohortstudie
Status	Pågående	Pågående	Avslutad
Antal patienter	81 patienter, 44 män och 37 kvinnor.	92 patienter i hela studien, varav med DLBCL n=35; 24 män och 11 kvinnor Övriga diagnoser n=57	76 patienter från L-MIND och 76 matchade kontroller
Patientpopulation Inklusion, urval	Vuxna patienter som inte svarat på behandling eller haft återfall i histologiskt verifierad DLBCL, även synligt på PET 1–3 systemiska behandlingar inkluderande CD20-målterapi (rituximab). ECOG 0–2	Vuxna patienter med DLBCL och andra NHL, och sjukdomsprogress efter åtminstone en cykel av rituximab (d.v.s. rituximab + kemoterapi eller rituximab i monoterapi under minst 4 cykler). För DLBCL patienter krävdes positiv PET vid baseline (Cheson response criteria). ECOG 0–2.	Matchade patienter till L-MIND avseende ålder, tumörstadium, svar på tidigare behandling, laboratorieparametrar, Lenalidomid dosering.
Exklusion, urval	Tidigare behandling med anti CD19 terapi, immunmodulerande läkemedel som lenalidomid eller talidomid, lymfom med CNS-engagemang, kandidat för autolog stamcellstransplantation (ASCT).	Tidigare behandling CD19 antikroppar, tidigare genomgången allogen stamcellstransplantation, positiv hepatit B/C, positiv HIV, kliniskt relevant sjukdom som engagerar CNS	CNS engagemang av lymfom, behandling med lenalidomid i kombination med andra anti-lymfom terapier (inklusive strålning), tidigare behandling med anti-CD19 terapi eller immunomodulerade läkemedel, tidigare allogen SCT,
Interventions- behandling	Intravenös infusion, 12 mg/kg tafasitamab i cykler (1 cykel= 28 dagar) enligt följande schema: Cykel 1: Dag 1, 4, 8, 15 och 22 Cykel 2 och 3: Dag 1, 8, 15 och 22 Cykel 4 och därefter: Dag 1 och 15 I kombination med lenalidomid p.o. under dag 1–21 under upp till 12 cykler.	Intravenös infusion, 12 mg/kg tafasitamab monoterapi i två cykler (1 cykel=28 dagar) enligt följande schema: Cykel 1: Dag 1, 8, 15, 22 Cykel 2: Dag 1, 8, 15, 22 Vid stabil sjukdom, partiell eller komplett respons gavs ytterligare en cykel. Cykel 3: Dag 1, 8, 15, 22 Patienter med partiell eller komplett respons efter cykel 3, fick förlängd behandling , antingen var 14:e eller 28:e dag tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.	Intravenös infusion, 12 mg/kg tafasitamab i cykler (1 cykel= 28 dagar) enligt följande schema: Cykel 1: Dag 1, 4, 8, 15 och 22 Cykel 2 och 3: Dag 1, 8, 15 och 22 Cykel 4 och därefter: Dag 1 och 15 I kombination med lenalidomid p.o. under dag 1–21 under upp till 12 cykler.
Jämförelsearm	Utan kontrollarm	Utan kontrollarm	Lenalidomid i monoterapi



<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>Positivt behandlingssvar /ORR [13] 48/80 60% (95% KI: 48–71) Komplett behandlingssvar/CR 34/80 43% (95 % KI: 32–54) Partiellt behandlingssvar/PR 14/80 18% (95 % KI: 10–28)</p>	<p>Positivt behandlingssvar/ORR efter cykel 2 9/35 26% Komplett behandlingssvar/CR 2/35 6% Partiellt behandlingssvar/PR 7/35 20%</p>	<p>Positivt behandlingssvar/ORR L-MIND kohort 67,1 % (95 % KI: 55,4-77,5) Lenalidomid monoterapi 34,3 % (95 % KI: 23,7-46,0) Komplett behandlingssvar/CR L-MIND kohort 39,5 % (95 % KI: 28,4-51,4) Lenalidomid monoterapi 13,2 % (95 % KI: 6,5-22,9)</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Median responsduration 21,7 månader <u>Efter 12 månader:</u> Progressfri överlevnad / PFS 50 % (95 % KI: 38–61) Total överlevnad / OS 74 % (95 % KI: 62–82) <u>Efter 18 månader</u> Total överlevnad/OS 64% (95% KI:51–74)</p>	<p>Median responsduration 20,1 mån (intervall: 1,1–26,5) för DLBCL <u>Efter 12 månader:</u> Progressfri överlevnad /PFS 39% för DLBCL och FL sammanlagt</p>	
<p>Säkerhet</p>	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) 51 % (41/81) Vanligaste SAE med 2 eller fler patienter: Pneumoni 6%, Febril neutropeni 6%, Lungemboli 4%, Bronkit 2%, Förmaksflimmer 2%, Hjärtsvikt 2% Biverkningar grad 5 Cerebrovaskulär händelse 1%, PML 1%, Respiratorisk svikt 1%, Plötslig död 1% Biverkningar grad 3–4 Neutropeni 48%, Trombocytopeni 17% Febril neutropeni 12%, Leukopeni 8% Anemi 7%, Pneumoni 6%, Hypokalemi 6 % Studieavbrott 56/81 45 under cykel 1–12 6 efter cykel 13 Studieavbrott på grund av biverkningar 25% (20/81)</p>	<p><u>Avser undergruppen med DLBCL</u> Allvarliga biverkningar (SAE) 2/35 Biverkningar grad 3 eller högre Neutropeni 17%, Anemi 9%, Trombocytopeni 6% Pneumoni 9%, Dyspné 6% Inga studieavbrott på grund av biverkningar i gruppen DLBCL</p>	

ORR: objektiv respons, CR: komplett respons, PR: partiell respons, KI: konfidensintervall,
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, NHL: Non-Hodgkin lymfom, PML: Progressiv
multifokal leukoencefalopati, FL: follikelcellslymfom, PET: positronemissionstomografi



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Observera att den ena studien är monoterapi med tafasitamab och den andra är i kombination med lenalidomid.</p> <p>I studien L-MIND avbröts behandlingen vid sjukdomsprogress. När studien publicerades av Salles et al 2020 [7] pågick studien fortfarande och därför kan medianöverlevnaden inte anges.</p> <p>Den andra studien Jurczak et al. 2018 [9] inkluderade utöver den här rapporterade kohorten med DLBCL även FL (follikelcellslymfom), MCL (mantelcellslymfom) och iNHL (indolent non-Hodgkin's lymfom). Positivt behandlingssvar, komplett och partiellt behandlingssvar refererar till efter avslut av cykel 2.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Det pågår mycket forskning inom detta terapiområde. Loncastuximab tesirin i fas II (Anti CD19 antikropp) liknar tafasitamab avseende verkningsmekanism och en ansökan om godkännande har lämnats in till FDA [14, 15].</p> <p>Övriga preparat mot DLBCL med andra verkningsmekanismer enligt Citeline:</p> <p><u>Brutons tyrosinkinashämmare:</u> ibrutinib fas III, zanubrutinib fas III, akalabrutinib fas II, orelabrutinib fas II</p> <p><u>PI3-delta kinashämmare:</u> umbralisib fas III (även CK1-epsilon-hämmare), linperlisib Fas II, ME-401 fas II, parsaclisib fas II</p> <p><u>Anti CD20 antikropp:</u> ofatumumab fas III, mosunetuzumab fas II</p> <p><u>Anti CD20/CD3 antikropp:</u> glofitamab fas III, odronextamab fas II</p> <p><u>Anti-CD47 antikropp:</u> magrolimab fas III</p> <p><u>PD1 antikropp:</u> nivolumab fas II</p> <p><u>BCL-2 hämmare:</u> venetoclax fas II</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Tafasitamab utvärderas för närvarande hos patienter med återfall eller refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) efter avbrott med BTK-terapi (ibrutinib) i kombination med idelalisib eller venetoclax [16, 17].</p> <p>Det pågår en fas II/III-studie på patienter med behandlingsrefraktärt DLBCL som jämför tafasitamab i kombination med bendamustin (BEN) med rituximab i kombination med bendamustin (B-MIND) [18], samt en fas Ib-studie på patienter med nydebuterad DLBCL där tafasitamab ges i kombination med R-CHOP (First mind) [19].</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>–</p>	



Författare

Ishita Huq

ST-läkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration.



Referenser

1. MorphoSys. *Media Release May 20: MorphoSys and Incyte Announce the Validation of the European Marketing Authorization Application for Tafasitamab* 2020 [cited 2020-09-18]; Available from: <https://www.morphosys.com/media-investors/media-center/morphosys-and-incyte-announce-the-validation-of-the-european-marketing>.
2. FDA. *Application number 761163Orig1s000 MONJUVI (tafasitamab-cxix) for injection, for intravenous use*. 2020 [cited 2020-09-18]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761163Orig1s000lbl.pdf.
3. Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Agenda for the meeting on 25-28 May 2020. Appendix B.6.1. EMA. tafasitamab - EMEA/H/C/005436, Orphan Morphosys AG*, . 2020 [cited 2020-10-14]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-may-2020-meeting_en.pdf.
4. Drugs.com. *Monjuvi Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2020 [cited 2020-09-18]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/monjuvi>.
5. Regionala cancercentrum i samverkan. *Aggressiva B-cellslymfom, Nationellt vårdprogram 4.0*. 2019 [cited 2020-09-04]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf>.
6. Crump, M., et al., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. *Blood*, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
7. Salles, G., et al., *Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study*. *The Lancet Oncology*, 2020.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT02399085 A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide With MOR00208 in Patients With R-R DLBCL (L-MIND)*. 2020 [cited 2020-09-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02399085?term=NCT02399085&draw=2&rank=1>.
9. Jurczak, W., et al., *Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(5): p. 1266-1272.
10. Clinicaltrials.gov. *Study of Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody (MOR00208) to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)*. [cited 2020-09-30]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685008?term=NCT01685008&draw=2&rank=1>.
11. Nowakowski G.S. et al. *ASCO 2020 Abstract 2080: RE-MIND study: A propensity score-based 1:1 matched comparison of tafasitamab + lenalidomide (L-MIND) versus lenalidomide monotherapy (real-world data) in transplant- ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)*, . 2020 [cited 2020-10-21]; Available from: file:///G:/Kul/Klifor_Ulakare_Allmant/R1/R1%202020/tafasitamab/Ref/AM20-proceedings-Covertocover-FINAL-REV.pdf.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT04150328 Lenalidomide Monotherapy in R/R DLBCL (RE-MIND)*. 2020 [cited 2020-10-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150328?term=04150328&draw=2&rank=1>.
13. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 579-86.
14. ADC Therapeutics. *ADC Therapeutics Submits Biologics License Application to the U.S. Food and Drug Administration for Loncastuximab Tesirine for Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma*. 2020 [cited 21 September 2020]; Available from: <https://adctherapeutics.com/adctherapeutics-submits-biologics-license-application-to-the-u>



- [s-food-and-drug-administration-for-loncastuximab-tesirine-for-treatment-of-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell-lymphoma/](#).
15. ADC Therapeutics. *ADC Therapeutics Announces Positive Results from Pivotal Phase 2 Clinical Trial of Single Agent Loncastuximab Tesirine (ADCT-402) in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. 2020; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/01/09/1968282/0/en/ADC-Therapeutics-Announces-Positive-Results-from-Pivotal-Phase-2-Clinical-Trial-of-Single-Agent-Loncastuximab-Tesirine-ADCT-402-in-Patients-with-Relapsed-or-Refractory-Diffuse-Larg.html>.
 16. Incyte Press release May 20. *Incyte and MorphoSys Announce the Validation of the European Marketing Authorization Application for Tafasitamab*. 2020 [cited 2020-09-04]; Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20200520005746/en/>.
 17. Clinicaltrials.gov. *NCT02639910 Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS)*. 2020 [cited 2020-10-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639910>.
 18. Clinicaltrials.gov. *NCT02763319 A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (B-MIND)*. 2020 [cited 2020-10-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763319>.
 19. Clinicaltrials.gov. *NCT04134936 Phase Ib Study to Assess Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab or Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to R-CHOP in Patients With Newly Diagnosed DLBCL-First-MIND*. 2020 [cited 2020-10-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04134936>.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.

