



Mosunetuzumab vid relapserande eller refraktärt follikulärt lymfom

Tidig bedömningsrapport 2022-06-10

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Mosunetuzumab <i>alias</i> BTCT4465A; RG7828
Nyhetsbeskrivning	Den första antikroppen med dubbel specificitet mot CD3 på T-celler och mot CD20 på B-celler för behandling av follikulärt lymfom.
Klassificering	ATC-kod: L01XC Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Roche, Genentech
Indikation, förväntad	Relapserande eller refraktärt (R/R) follikulärt B-cellslymfom (minst tredje linjens behandling).
Verkningsmekanism	Denna antikropp har två olika så kallade "Fab"-regioner. Den ena Fab-regionen binder CD20 (ett tumörassocierat antigen som uttrycks på ytan av B-celler) och den andra Fab-regionen binder CD3 på ytan av T-celler. Detta aktiverar patientens T-celler som angriper B-celler genom att frisätta cytotoxiska proteiner.
Dosering, förväntad	Stegvis dosering (1/2/60/30 mg) i 21-dagars cykler; minst 8 upp till 17 cykler.
Administreringsätt	Intravenöst
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021–11 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-06 (gk EMA maj 2022) PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	Inom hematologisk eller onkologisk specialistvård.
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kostnaden är inte känd. Möjligen kommer priset att ligga i närheten av tafasitamab där kostnaden för MINJUVI lösning 200 mg är 8 182,56 SEK/1 st (prisuppgift från ApoEx 2022-01-25) Enligt produktresuméns doseringsanvisningar blir den ungefärliga årskostnaden lite drygt 1 miljon SEK för en patient (51–66 kg).
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Oklart om det kommer att krävas.
Annan påverkan	Behandlande centra förutsätts ha erfarenhet av CRS- (Cytokine release syndrome) biverkning.
Sjukdomen	
Förekomst	Follikulärt lymfom är det vanligaste indolenta nodala lymfomet, och utgör omkring 15 procent av alla lymfom. I Sverige insjuknar ungefär 250 nya patienter varje år [1]. Av dessa skulle uppskattningsvis 75-100 patienter kunna uppfylla indikationen för detta läkemedel [2].



Sjukdomens svårighetsgrad	Enligt det nationella vårdprogrammet behandlas patienter med spridd sjukdom endast om sjukdomen ger symtom eller växer eftersom indolent follikulärt lymfom (WHO-grad 1, 2 och 3A) anses obotligt [3]. Vidare anges att sjukdomen är nyckfull och karaktäriseras av goda behandlingssvar och upprepade återfall, samtidigt som vissa patienter aldrig behöver behandlas och att den individuella överlevnaden efter diagnos är mycket varierande: från mindre än ett år till mer än 40 år. Man påpekar också att den genomsnittliga överlevnaden kraftigt förbättrats sedan rituximab infördes i primärbehandlingen [3].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Vårdprogram: Indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi, nationellt vårdprogram 2020 [3] https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-indolenta-b-cellslymfom.pdf Enligt docent Hans Hagberg, som medverkat i det nationella vårdprogrammet består den aktuella behandlingen av relapserande/refraktärt follikulärt lymfom av tafasitamab, lenalidomid, ”chimeric antigen receptor T cell” (CAR-T), autolog benmärgstransplantation, allogen benmärgstransplantation och olika cytostatika [2]. Det europeiska sällskapet för medicinsk onkologi (ESMO) publicerade under 2021 riktlinjer för nyligen diagnosticerad och relapserande follikulärt lymfom [4].



Vetenskaplig dokumentation	
	NCT02500407 [5-8] GO29781
Typ av studie	Fas I/II öppen, multicenter, icke-randomiserad
Status	Pågående
Antal patienter	Totalt 230 patienter [5], varav 90 med follikulärt lymfom, medianålder 60 år, 61,1 % män [7].
Patientpopulation Inklusion, urval	Refraktär eller relapserande (R/R) follikulärt lymfom (FL) grad 1–3a ECOG PS# ≤1 ≥ 2 tidigare behandlingslinjer med en CD20-antikropp och en alkylare <i>Utöver patienter med FL inkluderades även patienter med B-cell non-Hodgkins lymfom (B-NHL) eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL).</i>
Exklusion, urval	Behandling med monoklonal antikropp, antikropps-läkemedelskonjugat, kemoterapi eller annat cancerläkemedel 4 veckor före studiestart Strålbehandling 2 veckor innan behandling Autolog stamcellstransplantation (SCT) inom 100 dagar Annan allogen SCT eller organtransplantation Autoimmun sjukdom Tidigare lymfom i CNS eller annan CNS-sjukdom Kardiovaskulär eller pulmonell sjukdom HBV, HCV eller HIV Tidigare behandling med CAR-T
Interventions- behandling	Studien är uppdelad i en doseskaleringsfas och en expansionskohort. Resultaten från doseskaleringsfasen där mosunetuzumab administrerades som intravenös har publicerats separat [5]. Man valde att minska risken för CRS genom att tillföra låga doser vid två tillfällen under den första behandlingscykeln. Här rapporteras data från expansionskohorten: Under denna del av studien administrerades mosunetuzumab som intravenös infusion: Cykel 1, Dag 1 (C1D1): 1 mg; C1D8: 2 mg; C1D15: 60 mg; C2D1: 60 mg; C3D1: 30 mg. Därefter 30 mg D1 för varje cykel. Varje cykel var 21 dagar. Patienter med komplett respons (CR) efter åtta cykler avslutade behandlingen och patienter med partiell respons (PR) eller stabil sjukdom fortsatte upp till 17 cykler. Behandlingen avbröts vid sjukdomsprogress. Vid återfall efter CR kunde behandlingen återupptas.
Jämförelsearm	Utan jämförelsearm.
Resultat Primär utfallsvariabel	Interimsanalys 15 mars 2021, efter median studietid 12,9 månader [7]. Komplett respons (CR): 58 % (95 % KI: 47–68 %)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Objektiv responskvot (ORR): 79 % (95 % KI: 69–87 %) Median för progressfri överlevnad (PFS) 17,9 månader (95 % KI: 12–kunde ej beräknas)
Säkerhet	Allvarliga biverkningar (SAE) 45,6 % [7] CRS (23,3%) två dödsfall som inte bedömdes vara relaterade till läkemedelsbehandlingen Studieavbrott pga. biverkningar: 4,4 % Biverkningar grad 3–4: 66,7%: neutropeni (26,6%), hypofosfatemi (13,3%), hyperglykemi (7,8%), anemi (7,8%), ALAT-stegring (5,6%) ”Cytokine release syndrome” (CRS) enligt Lee [9]: Grad 5: 0 %, Grad 4: 1,1 %, Grad 3: 1,1 %, Grad 2: 16,7 %, Grad 1: 25,6 %. Sju patienter behandlades med tocilizumab och nio med kortikosteroider; CRS klingade av efter en mediantid av tre dagar.

#ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status



Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	För närvarande föreligger endast interimdata från en studie med patienter vid den aktuella indikationen.
Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	<p>Databasen Citeline (sökning 2021-12-21) listar ytterligare en antikropp, med dubbel specificitet mot CD20 och CD3, som har studerats vid R/R FL: odronextamab (REGN-1979), som befinner sig i utvecklingsfas II. Enligt översiktsartiklar utvecklas ytterligare två antikroppar med dubbel specificitet mot CD20 och CD3: glofitamab och epkoritamab [10,11].</p> <p>Övriga preparat mot R/R FL som befinner sig i fas II är: abexinostat, akalabrutinib, atezolizumab, daratumumab, durvalumab, afinitor, CRA-032765, ixazomib, nivolumab, parsaklisib, tisagenlecleucel, venetoklax, vorinostat och zanubrutinib.</p> <p>För tafasitamab pågår rekrytering till en fas III-studie på R/R FL.</p>
Andra indikationer för läkemedlet	Mosunetuzumab befinner sig i utvecklingsfas II för indikationerna kronisk lymfatisk leukemi, diffust storcelligt B-cellslymfom och non-Hodgkins lymfom.
Övrigt	
<p>Utöver den aktuella studien föreligger även interimdata från en studie på patienter med R/R follikulärt lymfom där mosunetuzumab administrerades som andra linjens behandling i kombination med lenalidomid [12, 13].</p> <p>Det pågår rekrytering till en fas III-studie på patienter med FL där mosunetuzumab i kombination med lenalidomid ska jämföras med rituximab och lenalidomid efter första linjens behandling [14].</p> <p>Subkutan administrering kan bli aktuell framöver eftersom denna beredningsform har studerats [11].</p>	
Författare	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset</p> <p>Maria Ljungdahl, Specialistläkare geriatrik ST-läkare klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p>	



Referenser

1. Junlen, H., et al. *Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study*. *Leukemia*, 2015. **29**(3): p. 668–676.
2. Docent Hans Erik Hagberg onkolog på Akademiska Sjukhuset Uppsala, *Personligt meddelande 2022-01-16*
3. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-indolenta-b-cellslymfom.pdf>
4. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2021. **32**(3): p. 298-308.
5. Budde, L.E., et al. *Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study*. *J Clin Oncol* 2021 Dec 16; 2021/12/17:[Jco2100931]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.00931>.
6. Clinicaltrials.gov. *NCT02500407 A Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) December 21, 2021* [cited 2021-12-30]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500407>.
7. Budde, L.E., et al. *Mosunetuzumab Monotherapy Is an Effective and Well-Tolerated Treatment Option for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) Who Have Received ≥ 2 Prior Lines of Therapy: Pivotal Results from a Phase I/II Study*. *Blood*, 2021. **138**: p. 127 <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145872>.
8. Schuster, S.J., et al. *Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines*. *Blood* 2019. **134**(6): p. 6 <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123742>.
9. Lee, D.W., et al. *ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells*. *J Biology of Blood Marrow Transplantation*, 2019. **25**(4): p. 625–638.
10. Schuster, S.J. *Bispecific antibodies for the treatment of lymphomas: Promises and challenges*. *Hematol Oncol*, 2021. **39 Suppl 1**: p. 113–116.
11. Salvaris, R., J. Ong, and G.P. Gregory. *Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas*. *J Pers Med*, 2021. **11**(5).
12. Clinicaltrials.gov. *NCT04246086 A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide (+Len) or Glofitamab + Len With or Without Obinutuzumab; and Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC Versus IV Mosunetuzumab + Len in Participants With R/R Follicular Lymphoma. December 16, 2021* [cited 2021-12-30]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04246086>.
13. Morschhauser, F., et al., *Mosunetuzumab in Combination with Lenalidomide Has a Manageable Safety Profile and Encouraging Activity in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Initial Results from a Phase Ib Study*. *Blood*, 2021. **138**: p. 129.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT04712097 A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Lenalidomide in Comparison to Rituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With Follicular Lymphoma After at Least One Line of Systemic Therapy, December 9 2021* [cited 2021-12-29]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04712097>.



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.