

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafasitamab (MINJUVI®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: CD19- und CD20-Expression auf B-Zellen.....	6
Abbildung 2: Wirkmechanismus Tafasitamab + Lenalidomid	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity)
ADCP	Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-dependent Cell-mediated Phagocytosis)
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell-Lymphoma)
Fc	Crystallisable Fragment
Ig	Immunglobulin
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch

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

Wirkstoff:	Tafasitamab
Handelsname:	MINJUVI®
ATC-Code:	L01XC35
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
17540887	EU/1/21/1570/001	200 mg	1
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.

Tafasitamab (MINJUVI®) ist ein humanisierter gegen das Antigen Cluster of Differentiation (CD)19 gerichteter monoklonaler Immunglobulin (Ig)G1-Antikörper mit modifiziertem Crystallisable Fragment (Fc)-Teil. Das B-Zell-spezifische Oberflächenantigen CD19 definiert die B-Zelllinie und ist auf der Zelloberfläche sowohl von frühen Vorläuferzellen (Pro- oder Prä-B-Zellen) als auch von reifen bzw. aktivierten B-Zellen zu finden (siehe Abbildung 1).

Zudem wird es homogen auf der Oberfläche von entarteten B-Zellen verschiedener B-Zell-Malignome, einschließlich des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) exprimiert. CD19 verstärkt die B-Zell-Rezeptor vermittelte Signaltransduktion und trägt zur Tumorzellproliferation bei (1-5).

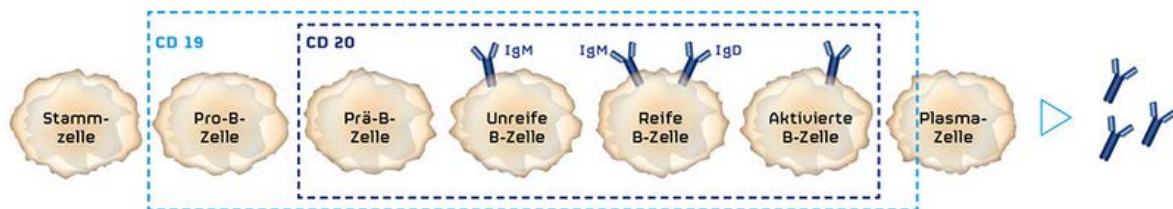


Abbildung 1: CD19- und CD20-Expression auf B-Zellen

Quelle: (6); CD19 wird sehr breit und früh auf B-Zellen exprimiert. Damit bietet es einen potentiellen Angriffspunkt zur Behandlung von malignen B-Zell-Erkrankungen

CD: Cluster of Differentiation; Ig: Immunglobulin

Aufgrund seines hohen Expressionsniveaus bei der überwiegenden Mehrheit der Non-Hodgkin-Lymphome und einigen Leukämien, dient CD19 als potentieller Angriffspunkt für die Immuntherapie von Krebserkrankungen lymphatischen Ursprungs (1).

Hierzu zählt Tafasitamab, wie auch z. B. CAR-T Zell Produkte oder Antikörper-Drug-Konjugate.

Da es Daten dazu gibt, dass während oder nach der Behandlung mit Rituximab, einem gegen CD20 gerichteten Antikörper, bei einem Teil der DLBCL-Patienten eine Herabregulierung der CD20-Expression beobachtet wurde (7-9) und sich daraus auch eine mögliche Resistenz

gegenüber CD20 basierter Therapie ergibt, wäre es möglich dass sich dieses Phänomen auch bei CD19 gerichteten Therapien ergeben könnte (10). Tatsächlich wurde eine verminderte CD19 Expression nach CAR-T Zellbehandlung schon als post-translationaler Tumor Escape Mechanismus beobachtet (10). Jedoch vermittelten klinische Untersuchungen mit nicht-CAR-T-Zell basierten, CD19 gerichteten Therapien ein positives Bild, dass die CD19-Expression auch während und nach der Behandlung von B-Zell-Tumoren erhalten bleibt (11, 12). In einer Studie mit 14 DLBCL Patienten, die mit Loncastuximab Tersirine behandelt wurden war die CD19 Expression, welche mit Immunohistochemie nachgewiesen wurde, nach der Behandlung weiterhin gegeben (13).

Für Tafasitamab gibt es derzeit nur limitierte klinische Daten zum Erhalt der CD19-Expression nach Tafasitamab Behandlung, jedoch konnte ein Patient nach einer partiellen Remission in der Studie L-MIND im Rezidiv erfolgreich mit CAR-T Zellen behandelt werden (14).

CD19 gilt derzeit mit seiner spezifischen und stabilen Expression als ein vielversprechendes Zielmolekül für die Therapie von Patienten mit B-Zell-Tumoren.

Der humanisierte und affinitätsoptimierte Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab wurde entwickelt, um immunzellvermittelte Effektorfunktionen zu verbessern (15). Durch die gezielte Mutation in der konstanten Region des Antikörpers (Fc-Optimierung) und eine Affinitätsmaturierung zeigt Tafasitamab eine entsprechend erhöhte Affinität sowohl zu Fc γ -Rezeptoren, einschließlich Fc γ RIIIa, als auch zu CD19 (16, 17). Fc γ RIIIa spielt eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und wird auf der Oberfläche von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), sowie der Mehrheit der $\gamma\delta$ T-Zellen exprimiert (1). Die ADCC ist ein Mechanismus des Immunsystems, bei dem antikörperbeladene Zielzellen (Tumorzellen) von den entsprechenden Immuneffektorzellen (z. B. NK-Zellen) zerstört werden. Der Fc γ RIIIa bindet dabei an die Fc-Region bestimmter Antikörper, welche wiederum an ein spezifisches Antigen der Tumorzelle gebunden sind (siehe Abbildung 2). Durch diese Interaktion werden NK-Zellen aktiviert und setzen daraufhin zytotoxische Granula frei, welche die Lyse der Tumorzelle bewirken (18, 19). Die Fähigkeit von IgG-Antikörpern eine ADCC auszulösen hängt dabei von ihrer Subklasse ab. IgG1-Antikörper haben eine starke Affinität zu Fc γ -Rezeptoren vom Subtyp IIIA und können die ADCC, im Vergleich zu anderen IgG-Subtypen, am stärksten stimulieren (20). Neben der ADCC wird durch die Bindung von Tafasitamab an das B-Zell-spezifische Oberflächenantigen CD19 auch eine antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) ausgelöst (siehe Abbildung 2).

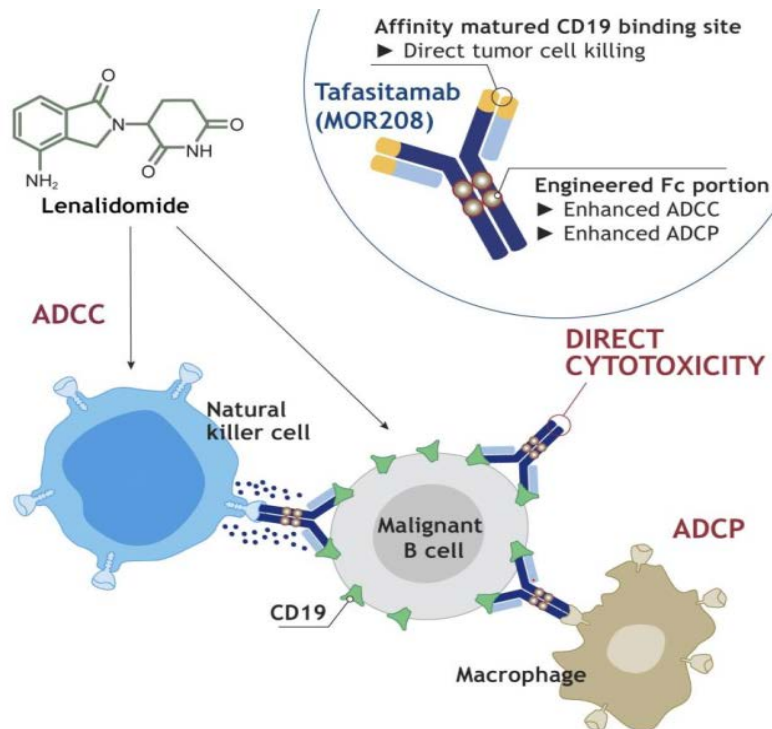


Abbildung 2: Wirkmechanismus Tafasitamab + Lenalidomid

Quelle: (21)

ADCC: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität; ADCP: Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose;
 CD: Cluster of Differentiation; Fc: Crystallisable Fragment

In präklinischen Studien konnte eine signifikant verbesserte ADCC, ADCP und direkte zytotoxische Effekte (Apoptose) im Vergleich zu dem parentalen nicht optimierten CD19-Antikörper gezeigt werden (15).

Tafasitamab wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt (22), in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab Monotherapie, eingesetzt. Lenalidomid ist ein Immunmodulator mit antiproliferativer und antiangiogener Wirkung (23). Er hat eine direkte antineoplastische Wirksamkeit und stimuliert die Proliferation und Aktivierung von NK-Zellen (24). Es wird angenommen, dass die Kombination des CD19-Antikörpers Tafasitamab mit dem Immunmodulator Lenalidomid synergistisches Potenzial besitzt. In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die Kombination mit Lenalidomid die durch NK vermittelte ADCC von Tafasitamab verstärkt wird (24, 25).

In dem hier relevanten Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, zeigte Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab Monotherapie, eine vielversprechende klinische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit. Bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten wurde tiefes und andauerndes Ansprechen mit einem vielversprechenden Gesamtüberleben beobachtet, darunter auch Patienten, die nach einer vorhergegangenen CD20-gerichteten Immunchemotherapie refraktär waren (24). Durch die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kombination von Tafasitamab mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab Monotherapie, steht Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung (24).

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 ^a
MINJUVI [®] wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI [®] Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.	Ja	26.08.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von MINJUVI[®] entnommen (22).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	Nicht zutreffend

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.

Der Wirkmechanismus von Tafasitamab wurde auf Grundlage der Fachinformation sowie durch Primär- und Sekundärliteratur einer nicht-systematischen Handsuche dargestellt (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4).

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. Her JH, Pretscher D, Cho S, Hwang Y-K, Hoeres T, Boxhammer R, et al. Functional Characterization of Gamma Delta T Cells and Allogeneic Activated NK Cells As Effector Cells for Tafasitamab (MOR208). 2019.
2. Poe JC, Minard-Colin V, Kountikov EI, Haas KM, Tedder TF. A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lymphoma development and progression in mice. *J Immunol.* 2012;189(5):2318-25.
3. Carter RH, Tuveson DA, Park DJ, Rhee SG, Fearon DT. The CD19 complex of B lymphocytes. Activation of phospholipase C by a protein tyrosine kinase-dependent pathway that can be enhanced by the membrane IgM complex. *J Immunol.* 1991;147(11):3663-71.
4. Fujimoto M, Poe JC, Inaoki M, Tedder TF. CD19 regulates B lymphocyte responses to transmembrane signals. *Semin Immunol.* 1998;10(4):267-77.
5. Fujimoto M, Poe JC, Hasegawa M, Tedder TF. CD19 regulates intrinsic B lymphocyte signal transduction and activation through a novel mechanism of processive amplification. *Immunol Res.* 2000;22(2-3):281-98.
6. MorphoSys AG. Tafasitamab (MOR208). 2020.
7. Wada N, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Fukuhara S, Tatsumi Y, et al. Change of CD20 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: A Study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Case Rep Oncol.* 2009;2(3):194-202.
8. Kennedy GA, Tey SK, Cobcroft R, Marlton P, Cull G, Grimmett K, et al. Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. *Br J Haematol.* 2002;119(2):412-6.
9. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood.* 2009;113(20):4885-93.
10. Düll J, Topp M, Salles G. The use of tafasitamab in diffuse large B-cell lymphoma. *Therapeutic Advances in Hematology.* 2021;12:20406207211027458.
11. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-17.
12. Lapalombella R, Yu B, Triantafillou G, Liu Q, Butchar JP, Lozanski G, et al. Lenalidomide down-regulates the CD20 antigen and antagonizes direct and antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab on primary chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* 2008;112(13):5180-9.
13. Thapa B, Caimi PF, Ardeshtna KM, Solh M, Carlo-Stella C, Kahl BS, et al. CD19 antibody-drug conjugate therapy in DLBCL does not preclude subsequent responses to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Advances.* 2020;4(16):3850-2.
14. Tabbara N, Gaut D, Oliai C, Lewis T, de Vos S. Anti-CD19 CAR T-cell therapy remission despite prior anti-CD19 antibody Tafasitamab in relapsed/refractory DLBCL. *Leukemia Research Reports.* 2021;16:100260.

15. Horton HM, Bernett MJ, Pong E, Peipp M, Karki S, Chu SY, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res.* 2008;68(19):8049-57.
16. Zalevsky J, Leung IW, Karki S, Chu SY, Zhukovsky EA, Desjarlais JR, et al. The impact of Fc engineering on an anti-CD19 antibody: increased Fcγ receptor affinity enhances B-cell clearing in nonhuman primates. *Blood.* 2009;113(16):3735-43.
17. Zhukovsky E, Horton H, Lawrence CE, Chu S, Pong E, Richards J, et al. XmAb5574: In vitro and in vivo efficacy of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia and its effect on B cells in non-human primates. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(15_suppl):3078-.
18. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol.* 2013;4:76.
19. Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(4):487-99.
20. Strome SE, Sausville EA, Mann D. A mechanistic perspective of monoclonal antibodies in cancer therapy beyond target-related effects. *Oncologist.* 2007;12(9):1084-95.
21. Morphosys AG. Engineering the Medicines of Tomorrow. 2019.
22. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation. MINJUVI® (Tafasitamab). Stand: 2021.
23. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de Vos S, et al. Subgroup Analyses from L-Mind, a Phase II Study of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2019.
24. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978-88.
25. Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, Butchar JP, Yu B, Benson DM, Jr., et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood.* 2010;115(6):1204-13.