

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mosunetuzumab (Lunsumio®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau des bispezifischen anti-CD20/anti-CD3-Antikörpers Mosunetuzumab	6
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mosunetuzumab	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug-antibody (Anti-Drug-Antikörper)
ADCC	Antibody-dependent cell cytotoxicity (Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-NHL	NHL der B-Zelllinie
CD3	Cluster of differentiation 3-antigen (Unterscheidungsgruppe 3-Antigen)
CD20	Cluster of differentiation 20-antigen (Unterscheidungsgruppe 20-Antigen)
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (Komplement-abhängigen Zytotoxizität)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
Fab	Antigene-binding fragment (Antigen-bindendes Fragment)
Fc	Fragment crystallisable (kristallisierbares Fragment)
FL	Follikuläres Lymphom
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten GmbH
IgG	Immunglobulin G
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PZN	Pharmazentralnummer
TCR	T-cell receptor (T-Zellrezeptor)

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 0 (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:	Mosunetuzumab
Handelsname:	Lunsumio®
ATC-Code:	L01XC

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
17611593	EU/1/22/1649/001	1 mg	1 Durchstechflasche à 1 ml
17617029	EU/1/22/1649/002	30 mg	1 Durchstechflasche à 30 ml

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.

Mosunetuzumab (Lunsumio®) ist ein therapeutischer, volllängen humanisierter, bispezifischer anti-CD20/anti-CD3 IgG1-Antikörper, der zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphoms (FL) entwickelt wurde (1). Mosunetuzumab ist der erste für das FL zugelassene bispezifische Antikörper und stellt somit ein neuartiges Wirkprinzip in dieser Indikation dar. Das FL ist eine maligne Erkrankung der B-Zell-Reihe des lymphatischen Systems und zählt zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) (2).

Mosunetuzumab besitzt zwei Antigen-bindende Fragmente (Fab-Fragmente), die miteinander fusioniert sind (Abbildung 1). Ein Fab-Fragment bindet über die spezifische Antigenbindungsstelle an das CD20-Zelloberflächenantigen auf B-Zellen, während das zweite Fab-Fragment an das CD3 ϵ -Zelloberflächenantigen auf T-Zellen bindet. Somit kann Mosunetuzumab gleichzeitig an B-Zellen als auch an T-Zellen binden.

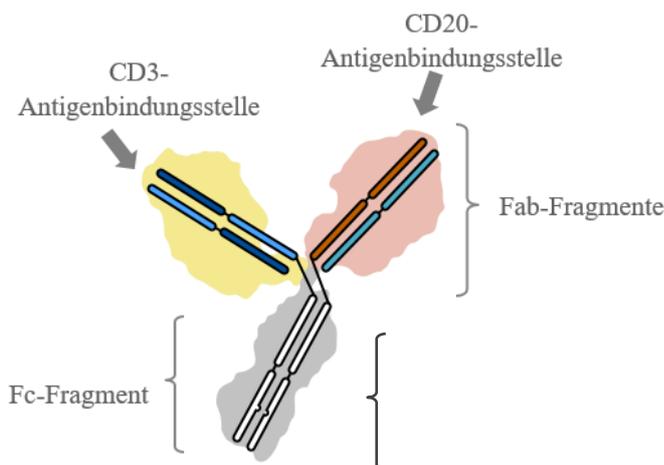


Abbildung 1: Aufbau des bispezifischen anti-CD20/anti-CD3-Antikörpers Mosunetuzumab.

CD20 ist ein transmembranäres Protein, welches auf der Zelloberfläche von B-Zellen als Komplex von zwei einzelnen CD20-Molekülen (Dimer) exprimiert wird (3). CD20 scheint eine Rolle in der Aktivierung und Funktion der B-Zellen zu spielen und wird von den meisten

gesunden sowie malignen B-Zellen exprimiert (4, 5). Bei ca. 95 % der B-NHL ist CD20 auf der Zelloberfläche der malignen Zellen (CD20+-Zellen) zu finden, weshalb CD20 sich als Zielstruktur etabliert hat (6). Das Expressionslevel kann allerdings patientenindividuell sehr stark variieren (4, 5). Während niedrige CD20-Expressionslevel zum Verlust der Aktivität eines monoklonalen anti-CD20-Antikörpers führen können, konnte in präklinischen Studien eine hohe Aktivität von Mosunetuzumab trotz geringer CD20-Expression gezeigt werden (7).

CD3 ϵ ist ein Bestandteil des T-Zell-Rezeptor (TCR, T-cell receptor)-Komplexes, der sich auf der Zelloberfläche von T-Zellen befindet und an der Aktivierung der T-Zelle beteiligt ist. Durch die gleichzeitige Bindung von Mosunetuzumab an CD20 und CD3 ϵ werden Tumorzelle und T-Zelle in räumliche Nähe zueinander gebracht und es kommt zur Ausbildung einer zytolytischen Synapse (Abbildung 2). Die Bindung an CD3 bewirkt eine Konformationsänderung mit anschließender Phosphorylierung und Signaltransduktion in den Zellkern der T-Zelle, wodurch die T-Zelle zur Differenzierung und zum Wachstum stimuliert wird (8, 9). Weiterhin werden die T-Zellen zur Sekretion zytotoxischer Granula, die proteolytische Enzyme (Granzyme) und Perforin enthalten, angeregt. Dies führt letztlich zur Lyse und Apoptose der malignen B-Zellen (7, 8).

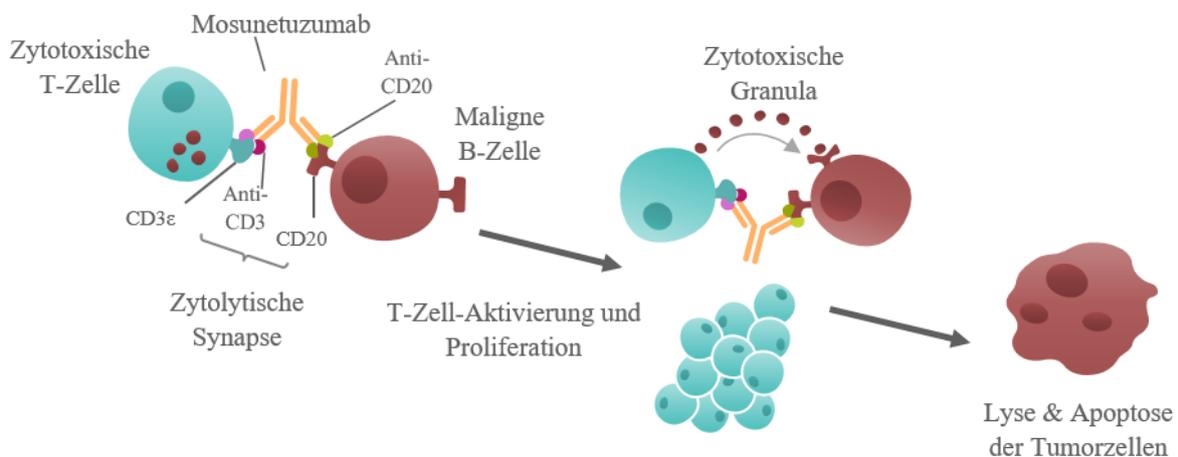


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mosunetuzumab

Quelle: modifiziert nach (10)

Mosunetuzumab besitzt als vollständiger IgG1-Antikörper zudem ein Fc-Fragment, ein entscheidender Unterschied zur Klasse von bispezifischen Antikörperkonstrukten, (siehe Abbildung 1). Durch eine gezielte Veränderung des Fc-Fragments werden Fc-vermittelte Effektormechanismen reguliert. Der Austausch einer Aminosäure an Position N297 in der Aminosäuresequenz des Fc-Teils führt zur Elimination der Glykosylierung an dieser Position (11). Dies hat eine verminderte Bindung des Antikörpers an den Fc- γ -Rezeptor von Effektorzellen, zu denen u.a. natürliche Killerzellen und Granulozyten gehören, und somit eine reduzierte Aktivierung der Effektorfunktionen zur Folge. Hierdurch kommt es zu einer verringerten Antikörper-abhängigen, zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC, Antibody-

dependent cell cytotoxicity) und verringerten Komplement-abhängigen Zytotoxizität (CDC, Complement-dependent cytotoxicity) (11). Diese Strategie kann zur Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen und somit zur Verbesserung des Sicherheitsprofils beitragen (12, 13). Zudem kann die Plasmahalbwertszeit durch die Fc-Region aufgrund des resultierenden höheren Molekulargewichtes und durch eine verringerte Clearance deutlich verlängert werden, verglichen mit der Halbwertszeit bispezifischer Antikörperkonstrukte ohne Fc-Teil (14, 15). Die Halbwertszeit von Mosunetuzumab beträgt ca. 6–11 Tage (16), während die der Antikörperkonstrukte bei nur wenigen Stunden (ca. 2 Stunden) liegt, was eine Verabreichung von Dauerinfusionen erforderlich macht (17). Die verlängerte Halbwertszeit von Mosunetuzumab ermöglicht eine intermittierende Verabreichung mit längeren behandlungsfreien Intervallen zwischen den Einzelinfusionen (15). Aufgrund der vollständig humanisierten Struktur hat Mosunetuzumab außerdem ein geringeres immunogenes Potenzial im Vergleich zu therapeutischen Antikörpern, die nicht oder nur teilweise humanisiert sind (18). Häufig kommt es nach Verabreichung von therapeutischen Antikörpern zur Entwicklung von sogenannten Anti-Drug-Antikörpern (ADA). ADA können therapeutische Antikörper neutralisieren und zu Therapieversagen führen. Darüber hinaus kann es durch ADA zu immunvermittelten Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie kommen (19, 20). In klinischen Studien wurden bisher in keiner Patient:in, die mit Mosunetuzumab behandelt wurde, ADA gegen den Antikörper nachgewiesen werden (15, 21).

Zusammenfassend beruht die antitumorale Aktivität von Mosunetuzumab auf der Rekrutierung und Aktivierung von endogenen T-Zellen, welche durch Freisetzung zytotoxischer Substanzen maligne B-Zellen eliminieren. Durch gezielte Modifizierung besitzt Mosunetuzumab eine verlängerte Halbwertszeit, was die Anwendung eines intermittierenden Dosierschemas erlaubt. Durch die vollständig humanisierte Struktur des Antikörpers und der damit verbundenen verringerten Immunogenität kann ein vermindertes Potenzial für immunvermittelte Nebenwirkungen erzielt werden. Somit steht mit dem bispezifischen anti-CD20/anti-CD3 Antikörper Mosunetuzumab für Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom ein neuartiger Therapieansatz zur Verfügung.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Lunsumio [®] als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	Ja	03.06.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Es wurde die Fachinformation für Mosunetuzumab mit Stand Juni 2022 zugrunde gelegt.

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 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
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

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.

Es wurde die Fachinformation für Mosunetuzumab mit Stand Juni 2022 zugrunde gelegt.

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.

Für Abschnitt 2.1:

Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Mosunetuzumab und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Mosunetuzumab beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen. Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Mosunetuzumab in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Mosunetuzumab (Lunsumio®) entnommen (Stand: Juni 2022).

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. Roche Registration GmbH. Fachinformation Lunsumio®: Stand: Juni 2022; 2022.
2. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*; 118(Forthcoming):320–5, 2021. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0022.
3. Rougé L, Chiang N, Steffek M, Kugel C, Croll TI, Tam C et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*; 367(6483):1224–30, 2020. doi: 10.1126/science.aaz9356.
4. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun*; 8:140–74, 2005. doi: 10.1159/000082102.

5. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*; 105(6):1494–506, 2020. doi: 10.3324/haematol.2019.243543.
6. Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clin Cancer Res*; 5(3):611–5, 1999.
7. Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, Hristopoulos M, Chen X, Li Y et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med*; 7(287):287ra70, 2015. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4802.
8. Böldicke T. Immuntherapie mit Antikörpern. *Onkologe*; 27(4):367–75, 2021. doi: 10.1007/s00761-020-00895-3.
9. Birnbaum ME, Berry R, Hsiao Y-S, Chen Z, Shingu-Vazquez MA, Yu X et al. Molecular architecture of the $\alpha\beta$ T cell receptor-CD3 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 111(49):17576–81, 2014. doi: 10.1073/pnas.1420936111.
10. Aldoss I, Bargou RC, Nagorsen D, Friberg GR, Baeuerle PA, Forman SJ. Redirecting T cells to eradicate B-cell acute lymphoblastic leukemia: bispecific T-cell engagers and chimeric antigen receptors. *Leukemia*; 31(4):777–87, 2017. doi: 10.1038/leu.2016.391.
11. Lo M, Kim HS, Tong RK, Bainbridge TW, Vernes J-M, Zhang Y et al. Effector-attenuating Substitutions That Maintain Antibody Stability and Reduce Toxicity in Mice. *J Biol Chem*; 292(9):3900–8, 2017. doi: 10.1074/jbc.M116.767749.
12. Kellner C, Otte A, Cappuzzello E, Klausz K, Peipp M. Modulating Cytotoxic Effector Functions by Fc Engineering to Improve Cancer Therapy. *Transfus Med Hemother*; 44(5):327–36, 2017. doi: 10.1159/000479980.
13. Schlothauer T, Herter S, Koller CF, Grau-Richards S, Steinhart V, Spick C et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions. *Protein Eng Des Sel*; 29(10):457–66, 2016. doi: 10.1093/protein/gzw040.
14. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*; 20(7):838–47, 2015. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008.
15. Morcos PN, Li J, Hosseini I, Li C-C. Quantitative Clinical Pharmacology of T-Cell Engaging Bispecifics: Current Perspectives and Opportunities. *Clin Transl Sci*; 14(1):75–85, 2021. doi: 10.1111/cts.12877.
16. Budde LE, Sehn LH, Assouline S, Flinn IW, Isufi I, Yoon S-S et al. Mosunetuzumab, a Full-Length Bispecific CD20/CD3 Antibody, Displays Clinical Activity in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Interim Safety and Efficacy Results from a Phase 1 Study. *Blood*; 132(Supplement 1):399, 2018. doi: 10.1182/BLOOD-2018-99-118344.
17. Amgen GmbH. BLINCYTO®38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020854> [aufgerufen am: 20.04.2022].

18. Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*; 27(1):1, 2020. doi: 10.1186/s12929-019-0592-z.
19. Tovey MG, Lallemand C. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Ther Adv Drug Saf*; 2(3):113–28, 2011. doi: 10.1177/2042098611406318.
20. Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to Biotherapeutics - The Role of Anti-drug Immune Complexes. *Front Immunol*; 7:21, 2016. doi: 10.3389/fimmu.2016.00021.
21. Hosseini I, Gadkar K, Stefanich E, Li C-C, Sun LL, Chu Y-W et al. Mitigating the risk of cytokine release syndrome in a Phase I trial of CD20/CD3 bispecific antibody mosunetuzumab in NHL: impact of translational system modeling. *NPJ Syst Biol Appl*; 6(1):28, 2020. doi: 10.1038/s41540-020-00145-7.