



## (21522) LUNSUMIO, Roche Pharma (Schweiz) AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

LUNSUMIO wurde von Swissmedic per 09. Februar 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*„LUNSUMIO als Monotherapie ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) indiziert, die zuvor mindestens zwei systemische Therapielinien erhielten, darunter einen monoklonalen anti-CD20 Antikörper und ein Alkylans (siehe Abschnitt 'Klinische Wirksamkeit').*

*Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von LUNSUMIO bei Patienten mit vorheriger anti-CD19-gerichteter CAR-T-Zelltherapie sind limitiert (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

*Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper, der gezielt gegen CD20-exprimierende B-Zellen wirkt. Seine agonistische Wirkung ist konditional: Die gezielte Zerstörung von B-Zellen erfolgt nur bei gleichzeitiger Bindung an CD20 auf B-Zellen und an CD3 auf T-Zellen. Die Bindung beider Arme von Mosunetuzumab führt zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen einer B-Zielzelle und einer zytotoxischen T-Zelle, die zur T-Zell-Aktivierung führt. Die anschliessende direkte Freisetzung von Perforin und Granzymen aufgrund der T-Zell-Aktivierung über die immunologische Synapse induziert die Lyse der B-Zelle und führt dadurch zum Zelltod. (Quelle: Fachinformation Swissmedic).*

##### **Standard of Care**

(Quelle: Onkopedia 2022, ESMO 2020, NCCN 2022)

Das folliculäre Lymphom (FL) stellt den zweithäufigsten Subtyp der Non-Hodgkin Lymphome (NHL) dar und betrifft die B-Lymphozyten. Klinisch imponiert eine Lymphadenopathie. Auch andere Teile des lymphatischen Systems (Milz, Knochenmark, peripheres Blut, Waldeyer-Rachenring) und selten nicht-hämatopoietisches extranodales Gewebe kann betroffen sein und zu entsprechenden Symptomen führen, wie B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiss) und Symptome einer beeinträchtigten Hämatopoiese (insbesondere Anämiesymptomatik). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60-65 Jahren mit einer breiten Altersverteilung, Kindern und Jugendlichen sind sehr selten betroffen.

Histologisch wird das FL nach WHO gradiert und zählt in den Graden 1-3A zu den indolenten und im Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Im Folgenden wird nur auf FL Grad 1-3A eingegangen.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig nach der Ann-Arbor-Klassifikation:

#### Erstlinientherapie (1L)

Im Stadium I und im lokalisierten Stadium II wird eine Bestrahlung (+/- Rituximab) der betroffenen Lymphknotenregionen in kurativer Absicht empfohlen.

In den Stadien III und IV, die über 80% der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose betreffen, ist der Therapieanspruch in der Regel nicht kurativ. Eine medikamentöse Therapie, standartmässig mit Chemotherapie und Anti-CD20-Antikörper, wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet, da verschiedene randomisierte Studien keinen Überlebensvorteil für einen frühen Therapiebeginn bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten zeigten. Trotz gutem Therapieansprechen auf die 1L Therapie mit Remissionsraten  $\geq 80\%$ , erleidet die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Verlauf einen Relaps. Häufig ist auch der weitere Krankheitsverlauf durch multiple Rezidive geprägt, wobei mit jedem Relaps in der Regel das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Überlebenschance sinken, bis schliesslich kein Therapieansprechen mehr erfolgt oder der Tod eintritt.

Im Rezidiv muss vor erneuter Therapie eine Transformation bioptisch ausgeschlossen werden. Die Auswahl des Therapieregimes erfolgt individuell in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes, der Komorbiditäten, der Tumormasse, des Ansprechens sowie der Dauer des Ansprechens (DOR) der vorangegangenen Therapie(n).

#### Zweitlinientherapie (2L)

Für die 2L kommen Rituximab-Bendamustin, Obinutuzumab-Bendamustin, R-CHOP, Obinutuzumab-CHOP, Rituximab-CVP, Obinutuzumab-CVP, Rituximab + Lenalidomid sowie Monotherapien (Lenalidomid, Rituximab, Obinutuzumab, Ibritumomab-Tiuxetan) infrage. Weiter ist bei Frührezidiven und jüngeren Personen eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation zu erwägen.

#### Drittlinientherapie (3L) und Folgetherapien

Nach Guidelines kommen ab der 3L Rituximab-Monotherapie, Rituximab + Lenalidomid, Idelalisib, Copanlisib, Axicabtagene ciloleucel, Tisagenlecleucel und Ibritumomab-Tiuxetan in Frage. Bei Frührezidiven kommt auch hier eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und in Spezialfällen eine allogene Stammzelltransplantation in Frage.

In der Schweiz ist in der 3. Linie Idelalisib und Rituximab Monotherapie zugelassen und vergütet. Bei Progress während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Behandlung mit Rituximab oder Rituximab-enthaltender Therapie ist zudem die Kombinationstherapie Obinutuzumab + Bendamustin ab der 2. Linie zugelassen und vergütet. Rituximab-Lenalidomid ist zugelassen wird aber in dieser Indikation nicht vergütet.

**Studie 1 - Budde LE, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23(8):1055-1065. doi:10.1016/S1470-2045(22)00335-7**

**GO29781** (kursiv Quelle: Fachinformation Swissmedic)

Die Wirksamkeit von LUNSUMIO (Mosunetuzumab) wird bei 90 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom in einer multizentrischen, einarmigen, unverblindeten, Phase II Multikohortenstudie untersucht.

Die Patientinnen und Patienten erhielten LUNSUMIO nach Dosierungsschema (siehe Abschnitt Zweckmässigkeit) in einem 21-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion. Standartmässig werden 8 Zyklen verabreicht, bei partieller Remission (PR) oder stabiler Tumorerkrankung (SD) nach 8 Zyklen wird die Therapie bis maximal 17 Zyklen fortgesetzt, sofern auch in dieser Zeit keine inakzeptable Toxizität und kein Krankheitsprogress auftreten.

#### **Folgende Haupteinschlusskriterien wurden angewendet**

- ✓  $\geq 18$  Jahre, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus 0-1
- ✓ Refraktär oder rezidivierendes FL Grad 1-3A mit mindestens 2 vorangegangenen systemischen Therapielinien in vorliegender Indikation (inklusive monoklonalem Anti-CD20-Antikörper und einem Alkylans).
- ✓ Kreatinin Clearance  $\geq 60$ ml/min

### **Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet**

- FL Grad 3B oder transformiertes FL bei Studienbeginn
- Aktive Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert
- Aktive Infektionen (bspw. chronisch aktive EBV-Infektion, akute oder chronische Hepatitis C, Hepatitis B, humanes Immundefizienz-Virus (HIV) – Infektion)
- Signifikante aktive Lungenerkrankung oder kardiovaskuläre Erkrankung z. B. Herzerkrankung NYHA (New York Heart Association) Klasse 3 oder 4, St. n. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabiler Arrhythmie oder Angina pectoris.
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie, ZNS-Lymphom oder aktuelle ZNS - Erkrankung
- St. n. allogener Stammzelltransplantation, St. n. Organtransplantation

### **Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt war die komplette Remission (CR) und wurde von einem unabhängigen Prüfungsgremium (IRF) gemäss Kriterien nach Cheson 2007 für das NHL bewertet.

Es zeigte sich eine CR bei 60% (n=54), bei einem medianen Follow-up von 18.3 Monaten. Die mediane Zeit bis zum Therapieansprechen betrug 1.4 Monate (95%CI: 1.1-8.9) und die mediane Zeit bis zur CR 3.0 Monate (95%CI: 1.1-18.9).

### **Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte umfassten die CR-Rate beurteilt durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin, die Dauer der CR (DOCR)\*, die objektive Ansprechrage (ORR)\*, die DOR\*, das PFS\* und das Gesamtüberleben (OS)\*. \*werden sowohl durch die Prüfarzt respektive den Prüfarztin und das IRF erhoben.

Die CR beurteilt durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt fiel gleich hoch aus (60%). Die ORR betrug 80.0% (IRF) versus 77.8% (Prüfarztin/Prüfarzt). Die DOR, die DOCR, das mediane PFS und mediane OS wurden noch nicht erreicht.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

#### **Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie GO29781 Kohorte FL**

Im Median wurden 8 Zyklen verabreicht: 37% erhielten 8 Zyklen, 15% erhielten 9-17 Zyklen.

Bei 92.2% der Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Wirkungen auf. Die am häufigsten berichtete unerwünschten Wirkungen unter LUNSUMIO waren das Zytokin-Freisetzungssyndrom (ZFS; 44%, mehrheitlich Grad 1 (25%) und Grad 2 (17%), 2 Personen mit ZFS > Grad 2), Fatigue (37%) und Kopfschmerzen (31%).

Unerwünschte Wirkungen Grad 3 - 4 traten bei 51.1% auf. Mit am häufigsten Neutropenie (27%; keine febrile Neutropenie), Hypophosphatämie (17%), Hyperglykämie (8%) und Anämie (8%).

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 47% auf (33% wurden als zusammenhängend mit LUNSUMIO eingestuft), 2 Personen verstarben (als nicht zusammenhängend eingestuft). In 4% kam es zu Therapieabbrüchen (2.2% als zusammenhängend eingestuft) und in 5.6% zu Dosismodifikationen.

#### **Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus der Fachinformation**

(Studie G029781 mit n=218: 41.7% folliculäres Lymphom, 40.4% diffus grosszelliges B-Zell Lymphom/transformiertes folliculäres Lymphom, 11.5% Mantelzell-Lymphom, 6.4% Richter Transformation, 0.5% andere Histologie)

*Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) unter den 218 Patienten waren das Zytokinfreisetzungssyndrom, Neutropenie, Pyrexie, Hypophosphatämie und Kopfschmerz. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Zytokinfreisetzungssyndrom (ZFS) (21% nach dem ASTCT-Schweregradsystem), Pyrexie (5 %) und Pneumonie (3 %). Neun von 218 Patienten (4,1 %) brachen LUNSUMIO aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. ZFS war die einzige Nebenwirkung, die bei mehr als einem Patienten (2 Patienten [0,9 %]) zum Behandlungsabbruch führte.*

Unter der Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen wird aufgeführt:

*Zytokinfreisetzungssyndrom (ZFS)*

ZFS (ASTCT-Schweregradsystem) (alle Schweregrade), trat bei 39% (86/218) der mit LUNSUMIO behandelten Patienten auf, wobei 14% ein ZFS Grad 2, 2,3 % ein ZFS Grad 3 und 0,5 % ein ZFS Grad 4 entwickelten. Der eine Patient mit ZFS Grad 4 war ein Patient mit FL in der leukämischen Phase, bei dem gleichzeitig ein TLS auftrat. [...] Bei allen Patienten war das ZFS reversibel.

Unter Dosierung/Anwendung werden Empfehlungen für die Behandlung von ZFS aufgeführt.

#### Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse (gemeldet als Erkrankungen des Nervensystems) traten bei 39 % der Patienten auf, wobei neurologische Ereignisse mit Schweregrad 3 bei 3 % der Patienten auftraten. [...]

Die häufigsten neurologischen Ereignisse waren Kopfschmerzen (21 %), periphere Neuropathie (13 %) und Schwindelgefühl (11 %). Ein ICANS wurde bei 0,5 % der Patienten, die in der klinischen Studie LUNSUMIO in der empfohlenen Dosis erhielten, als neurologisches Ereignis gemeldet.

Unter Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen wird darauf hingewiesen, dass LUNSUMIO schwerwiegende oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten, einschliesslich des Immunoeffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) verursachen kann.

Unter Dosierung/Anwendung werden Empfehlungen für die Behandlung von neurologischen Ereignissen aufgeführt.

#### Schwerwiegende Infektionen

Bei insgesamt 17% der Patienten trat eine schwerwiegende Infektion, einschliesslich opportunistischer Infektionen (z. B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie) und reaktiver Virusinfektionen (z. B. Epstein-Barr-Virämie), auf (alle Schweregrade). 1,8 % der Patienten entwickelten begleitend zu einer Neutropenie Grad 3-4 eine schwerwiegende Infektion. Bei 14% der Patienten wurde eine Grad 3-4 Infektion und in 0,9% eine Grad 5 Infektion beobachtet. Die häufigsten  $\geq$ Grad 3 Infektionen waren Pneumonie, Sepsis und Infektionen des oberen Respirationstraktes. [...]

#### Zytopenien

Patienten, welche die empfohlene Dosierung von LUNSUMIO in klinischer Studie erhielten, zeigten in 24,3% eine Neutropenie von Grad 3-4, in 8,7% eine Anämie von Grad 3-4 und in 6,9% eine Thrombozytopenie von Grad 3-4. Febrile Neutropenie wurde in 2,3% beobachtet.

#### Tumor Flare-Reaktion

Eine Tumor-Flare (einschliesslich Pleuraerguss und Tumorentzündung) trat bei 4 % der Patienten auf, einschliesslich 1,8 % mit Grad 2- und 2,3 % mit Grad 3-Ereignissen. [...]

#### Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS trat bei 0,9 % der Patienten begleitend zu einem ZFS auf. Ein Patient mit follikulärem Lymphom, der ein TLS Grad 4 entwickelte, befand sich in der leukämischen Phase. Das TLS trat an Tag 2 und 24 auf und war innerhalb von 4 bzw. 6 Tagen reversibel.

#### Hepatotoxizität

Hepatische Ereignisse traten bei 13,3 % der Patienten auf, darunter 2,3 % mit Ereignissen vom Grad 2, 4,1 % mit Ereignissen vom Grad 3 und 1,8 % mit Ereignissen vom Grad 4. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 1,4% der Patienten auf. [...]

#### Medizinische Leitlinien

In den internationalen GL finden sich noch keine Hinweise auf LUNSUMIO. In UpToDate mit Stand August 2022 wird LUNSUMIO genannt (siehe unten).

#### Swiss Medical Weekly: Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update (Bargetzi M et al, 2018)

Asymptomatic cases: watch & wait

Early relapse (< 24 months):

Fit: Immunochemotherapy (non-cross-resistant), high-dose chemotherapy+

Unfit: Rituximab monotherapy, Radioimmuntherapie, Radiation

Rituximab-refractory: Obinutuzumab+chemotherapy, Idelalisib, low-dose involved-field radiation

Later relaps (> 24 months)

Fit: Immunochemotherapy (same first-line regimen except for anthracyclines), High-dose chemotherapy + autologous SCT

Unfit: Rituximab monotherapy, Radioimmuntherapy, Radiation therapy

Rituximab-refractory: Obinutuzumab+chemotherapy, Idelalisib, low-dose involved-field radiation

### **S3-Leitlinie Follikuläres Lymphom Version 1.0 – Juni 2020**

Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden.

CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin. [...] kann bei entsprechender Therapindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. [...]

Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren [...] eingesetzt werden. [...]

Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. [...]

Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20% im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind. [...]

Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten [...])

Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. CAVE: Off-label use Lenalidomid [...]

Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.

### **ESMO Guidelines newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma (Dreyling M et al, available online 26. November 2020)**

Unterscheidet zwischen low tumor burden (Stadium I-IV) und high tumour burden (Stadium III/IV)

**Low tumour burden:** Therapie bei Relaps oder Progress nach 1L

- i. R. watch- and-wait
- in ausgewählten Fällen: Rituximab, Immuno-Chemotherapie, Radiotherapie +/- Immunotherapie

**High tumour burden:** Therapie bei Relaps oder Progress nach 2L, altersabhängig

- < 65 Jahre: Immunochemotherapie, Rituximab Monotherapie, Rituximab + Lenalidomid
- In ausgewählten Fällen: Radioimmunotherapie, Idelalisib (zweifach refraktär)
- > 65 Jahre: Immunochemotherapie, Rituximab-Monotherapie, Rituximab + Lenalidomid
- In ausgewählten Fällen: Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation, Radioimmunotherapie, Idelalisib (zweifach refraktär), allogene Stammzelltherapie [...]

### **NCCN Version 05.2022**

In den NCCN Guidelines werden FL Grad 3 nicht nach A und B aufgeteilt, und bemerkt, dass für Grad 3A Individualentscheidungen zu treffen sind.

« Für FL Grad 1-2, Drittlinien- und subsequente Therapielinien

- PI3K Inhibitoren (in alphabetischer Reihenfolge): Copanlisib
- EZH2 Inhibitor: Tazemetostat bei EZH2 Mutation positiv oder Wildtyp/unbekanntem Mutationsstatus bei Relaps oder refraktärer Erkrankung in Patientinnen und Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoptionen
- Anti CD-19 CAR T-Zell Therapie: Axicabtagene ciloleucel, Tisagenlecleucel »

**UpToDate: Freedman AS et al. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma, last updated Aug 11, 2022** Es findet sich folgender Kommentar zu Mosunetuzumab als mögliche Therapie:

*Mosunetuzumab — Mosunetuzumab is a bispecific T cell engager (BiTE) monoclonal antibody directed at both CD20 on FL cells and CD3 on cytotoxic T cells [77]. Mosunetuzumab is approved by the European Medicines Agency for adults with relapsed or refractory FL who have received at least two prior systemic therapies [77]. Where available, we consider mosunetuzumab an option for patients with multiply relapsed FL with short prior remission durations (eg, <24 months).*

*Mosunetuzumab is administered intravenously. Following an initial step-up dosing schedule, the drug is administered once every 21 days. Those who achieve a CR receive 8 total cycles, whereas those with a PR or stable disease receive up to 17 cycles. The package insert carries warnings of CRS, serious infection, tumor flare, tumor lysis syndrome, and the need to avoid live and/or live-attenuated vaccines [77]. Facilities that dispense mosunetuzumab must be specially qualified and have appropriate medical support to manage severe reactions such as CRS.*

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Es gibt bisher **keinen Head-to-Head Vergleich** zwischen LUNSUMIO und anderen Therapien.

In der 3. Linie kommen abhängig von verschiedenen Faktoren (siehe Standard of Care, Seite 6 und 7) verschiedene Therapien in Frage. In der Schweiz wird bisher in der 3. Linie nur Idelalisib und Rituximab Monotherapie zugelassen und vergütet. Wenn ein Progress während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder Rituximab-enthaltender Therapie (in der 1L oder 2L auftrat) ist zudem die Kombinationstherapie Obinutuzumab + Bendamustin zugelassen und vergütet.

Im indirekten Vergleich zwischen LUNSUMIO mit ZYDELIG (Quelle: DELTA Studie, Phase II) zeigt sich für LUNSUMIO eine höhere CR-Rate (60% vs. 13.9%), eine höhere ORR (80% vs. 55.6%), das mediane PFS (ZYDELIG 11.0 Monate) und das mediane OS (ZYDELIG 20.3 Monate) können aufgrund der unreifen Daten von LUNSUMIO nicht verglichen werden. Unter LUNSUMIO wurden mehr unerwünschte Wirkungen beobachtet (92% vs. 82%), wobei weniger Patientinnen und Patienten aufgrund unerwünschter Wirkungen die Therapie abbrachen (4% vs. 20%). Die Studienpopulation war in der pivotalen Studie von LUNSUMIO weniger vortherapiert (mediane Vortherapien 3 vs. 4) und weniger Therapierefraktär (gegenüber Rituximab 79% vs. 100%, gegenüber der direkten Vortherapie 69% vs. 90%) verglichen mit den Daten aus der DELTA Studie.

Im indirekten Vergleich zwischen LUNSUMIO mit Obinutuzumab+Bendamustin (Quelle: GADOLIN Studie, Phase III) zeigt sich für LUNSUMIO eine höhere CR-Rate (60% vs. 11%\*), eine höhere ORR (80% vs. 69%), das mediane PFS (Obinutuzumab+Bendamustin 25.3 Monate) und das mediane OS können aufgrund der unreifen Daten unter LUNSUMIO nicht verglichen werden. Unter LUNSUMIO wurden etwas weniger unerwünschte Wirkungen beobachtet (92% vs. 99%), wobei auch weniger Patientinnen und Patienten aufgrund unerwünschter Wirkungen die Therapie abbrachen (4% vs. 20%). Die Studienpopulation war in der pivotalen Studie von LUNSUMIO mehr vortherapiert (mediane Vortherapien 3 vs. 1) und weniger Therapierefraktär (gegenüber Rituximab 79% vs. 100%, gegenüber der direkten Vortherapie 69% vs. 93.9%).

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

80% der Patientinnen und Patienten zeigten in der einarmigen Phase-II-Studie unter LUNSUMIO ein Therapieansprechen. 60% der Patientinnen und Patienten mit einer CR und einem Therapieansprechen in 62% von  $\geq 12$  Monate. Das mediane PFS und mediane OS sind noch nicht reif. Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirkung fehlen.

Laut EMA-Auflage muss die ZulassungsinhaberIn als weiteren Beweis der Wirksamkeit und Sicherheit die Ergebnisse der Studie CELESTIMO / GO42909 (Phase 3: Lealidomid + Mosunetuzumab vs Lenalidomid + Rituximab bei FL ab 2L) vorgelegen. Die vorgesehene Timeline von CELESTIMO ist wie folgt: Abschluss des Patientinnen- und Patienteneinschluss bis zum 2. Quartal 2024 (geplant N=400), Interimanalyse 1. Quartal 2025 und finale Analyse 1. Quartal 2026.

Neben der Studie 1 (GO29781) und CELESTIMO / GO42909 laufen weitere Studien mit Mosunetuzumab in Mono- und Kombinationstherapie für den therapeutischen Einsatz bei Patientinnen und Patienten.

ten mit follikulärem Lymphom ab der 1. Therapielinie. Weiter wird die Wirksamkeit von Mosenetuzumab bei Patientinnen und Patienten mit diffus-grosszelligem B-Zell Lymphom, CLL und systemischem Lupus Erythematodes untersucht.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

LUNSUMIO wird als Durchstechflache als Konzentrat in den Dosisstärken 1mg und 30mg zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten.

Es erfolgt eine Aufdosierung der intravenösen Infusion wie folgt (Quelle: Fachinformation):

Zyklus 1	Tag 1	1 mg	Infusion über einen Zeitraum von mind. 4 Stunden
Zyklus 1	Tag 8	2 mg	Infusion über einen Zeitraum von mind. 4 Stunden
Zyklus 1	Tag 15	60 mg	Infusion über einen Zeitraum von mind. 4 Stunden
Zyklus 2	Tag 1	60 mg	Wenn bis anhin gute Verträglichkeit, Infusion über 2 Stunden
Ab Zyklus 3	Tag 1	30 mg	Wenn bis anhin gute Verträglichkeit, Infusion über 2 Stunden

Die Zyklusdauer beträgt 21 Tage. Die Anzahl Gaben pro Zyklus sind der Tabelle zu entnehmen. Sofern es nicht zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogress kommt, werden insgesamt 8 Behandlungszyklen verabreicht. Für Patientinnen und Patienten mit CR nach 8 Zyklen sind keine weiteren Gaben vorgesehen. Bei PR oder SD nach 8 Zyklen werden maximal weitere 9, maximal kumulativ 17, Zyklen verabreicht.

Aufgrund der fixen Dosierungen, fehlenden Gewicht Adaptierungen und Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit oder Therapieunterbrechungen ohne Dosisreduktion bei Auftreten unerwünschter Wirkungen, entsteht kein Verwurf.

#### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

##### EMA: Assessment report – LUNSUMIO (mosunetuzumab) – 22. April 2022

###### 4. Recommendations – Outcome

*Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of LUNSUMIO is favourable in the following indication: LUNSUMIO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies. The CHMP therefore recommends the granting of the conditional marketing authorisation subject to the following conditions: [...]*

*Other conditions and requirements of the marketing authorization: [...]*

- *Periodic Safety Update Reports [...]*
- *Risk Managemtn Plan (RMP) [...]*
- *Additional risk minimization measures [...]*

*all patients/carers who are expected to use LUNSUMIO have access to/are provided with the Patient Card which will inform and explain to patients the risks of cytokine release syndrome (CRS). The Patient Card also includes a warning message for healthcare professionals treating the patient that the patient is receiving LUNSUMIO.*

- *Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorization: [...]*

*With the Due date Q1 2026: In order to provide further evidence of efficacy and safety of mosunetuzumab in follicular lymphoma, the MAH will provide results from Study GO42909, a randomised, open-label, multicentre trial evaluating 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.*

##### Orphan Maintenance Assessment report – LUNSUMIO (mosunetuzumab) – 03. Juni 2022

*[...] The approved therapeutic indication “LUNSUMIO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior*

*systemic therapies” falls within the scope of the designated orphan condition “treatment of follicular lymphoma”*

#### **FDA**

LUNSUMIO wurde durch ein beschleunigtes Verfahren am 22. Dezember 2022 mit Orphan Status zugelassen mit der Indikation: Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Arzneimittel die in einem beschleunigten Verfahren zugelassen werden, erfordern weitere angemessene und gut kontrollierte Studien um den klinischen Nutzen zu überprüfen und zu beschreiben.

Die folgenden Anforderungen wurden bei der Zulassung gestellt:

*Conduct a randomized clinical trial in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma, with patients randomized to receive mosunetuzumab in combination with lenalidomide or rituximab in combination with lenalidomide. The primary endpoint should be progression-free survival, with secondary endpoints that include response rate and overall survival. The trial should enroll a sufficiently representative study population to reflect the racial and ethnic diversity of the U.S. patient population with follicular lymphoma and allow for interpretation of the results in these patient populations.*

*Final Protocol Submission: 09/2021 (completed)*

*Trial Completion: 06/2025*

*Final Report Submission: 12/2025*

Weiter wurden die folgenden Post-Marketing Anforderungen bei der Zulassung gestellt:

*Conduct an integrated safety analysis in patients with follicular lymphoma and other lymphoid malignancies to further characterize the incidence and severity of neurologic adverse reactions, hematologic adverse reactions, hemophagocytic lymphohistiocytosis, infections, and pneumonitis/interstitial lung disease, that may develop with longer term use of mosunetuzumab. Include patient-level and pooled analyses of ongoing and completed clinical trials and postmarketing reports and/or literature reports.*

*The timetable you submitted on November 22, 2022, states that you will conduct this trial according to the following schedule:*

*Draft Protocol Submission (Analysis Plan): 03/2023*

*Final Protocol Submission (Analysis Plan): 06/2023*

*Interim Report Submission: 03/2024*

*Study Completion: 06/2025*

*Final Report Submission: 12/2025*

In der Fachinformation findet sich die «WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROM».

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

Stand 31. Januar 2023 bisher keine Beurteilung für NCPE, HAS, TGA, EuNETHTA

**TLV:** Gesundheitsökonomische Bewertung geplant.

#### **SMC Full Submission. Publication due date, SMC meeting date and Patient group submission deadline: TBC.**

*As monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.*

#### **NICE In development [GID-TA10816] Expected publication date: 07 June 2023**

*Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma [ID3931]*

#### **IQWiG Bericht: Nutzenbewertung 28. September 2022**

*Mosunetuzumab wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL, die bereits mindestens 2 vorherige systemische Behandlungen erhalten haben angewendet.*

*Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.*

## GB-A: Beschlussfassung 15. Dezember 2022

Mosunetuzumab wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben, zugelassen. Für die Nutzenbewertung [...] einarmigen Phase I/II-Studie GO29781 zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung in allen Endpunktkategorien nicht möglich. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Medizinischer Bedarf

Die aktuellen Guidelines in der genannten Indikation empfehlen abhängig vom Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Tumormass, Ansprechen und Dauer des Ansprechens vorangegangener Therapien verschiedene Therapiealternativen für das refraktäre und rezidierte follikuläre Lymphom. Explizit ab der 3. Linie ist nur Idelalisib in der Schweiz zugelassen und vergütet. LUNSUMIO wird in den Guidelines aktuell noch nicht als Therapieoption genannt, zeigt jedoch in der pivotalen Phase-II-Studie gegenüber Idelalisib eine höhere ORR als auch eine höhere CR bei noch unreifem PFS und OS.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

LUNSUMIO stellt eine vielversprechende Therapieoption für das refraktäre und rezidierte follikuläre Lymphom ab der 3. Therapielinie dar, für das in der Schweiz aktuell nur Idelalisib und unter gewissen Bedingungen (siehe oben) die Kombinationstherapie Obinutuzumab + Bendamustin zugelassen und vergütet wird. Die zwei unterschiedlich dosierten Durchstechflaschen, erlauben die Aufdosierung sowie der Erhaltungsdosis der Therapie.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

- Das Arzneimittel wurde zu folgenden Preisen in die SL aufgenommen:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1mg/ml), 1 Durchstechflasche zu 1 mg/1 ml	Fr. 247.61	Fr. 300.65
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1mg/ml), 1 Durchstechflasche zu 30 mg/30 ml	Fr. 7'528.11	Fr. 7'962.30

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 28.02.2025

#### **„3L Follikuläres Lymphom**

*Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*Nur als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) Grad 1-3A, die zuvor mindestens zwei systemische Therapielinien erhielten, darunter einen monoklonalen anti-CD20 Antikörper und ein Alkylans. Die Vergütung erfolgt für 8 Zyklen. Bei partieller Remission oder stabiler Tumorerkrankung nach 8 Zyklen werden maximal 17 Zyklen vergütet.*

*Für LUNSUMIO bestehen Preismodelle. Die ZulassungsinhaberIn gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt. Die ZulassungsinhaberIn erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung LUNSUMIO einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21522.01.“*

- mit folgenden Auflagen:  
Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Leistung von LUNSUMIO ab dem 28. Februar 2025 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- 5** Die Neuaufnahme ist befristet bis zum **28. Februar 2025**.