

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

25. Oktober 2022

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Mosunetuzumab**

**veröffentlicht am 4. Oktober 2022  
Vorgangsnummer 2022-07-01-D-825  
IQWiG Bericht Nr. 1423**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Mosunetuzumab (Lunsumio®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
  4. 5. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Mit dem Verfahren zu Mosunetuzumab (Lunsumio®) wird ein weiteres, neues Arzneimittel für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom bewertet. Mosunetuzumab ist zugelassen für Behandlung von Pat. mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei vorherigen, systemischen Behandlungen. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.
- Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer Phase-I/II-Studie mit 90 Pat. vor. Je ein Drittel der eingeschlossenen Pat. hatten mindestens 2, 3 oder >3 systemische Vortherapien erhalten.
- Mosunetuzumab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 60% sowie einem medianen progressionsfreien Überleben von 17,9 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate nach 2,5 Jahren lag bei etwa 90%. Die Ergebnisse liegen etwa im Bereich von Tisagenlecleucel.
- Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse war hoch. Von besonderer klinischer Relevanz ist das initiale Zytokinfreisetzungssyndrom.
- Die Mittelwerte der Daten zur Veränderung der Lebensqualität im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund zeigen keine deutlichen Veränderungen.

Mosunetuzumab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem / refraktärem FL nach mindestens zwei Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

## 2. Einleitung

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die follikulären Lymphome in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt. Die Grade 1-3A gehören zu den indolenten, der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten NHL-Erkrankungen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Pat. ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte bei Pat. mit indolenten Verläufen. Etwa 10-20% der Pat. haben einen aggressiveren Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach initialer Therapie.

## 3. Stand des Wissens

Bei Erstdiagnose erfolgt die Therapie stadienabhängig und in Abhängigkeit vom Therapiebedarf. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziiertes Symptome. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 2%/Jahr.

Zurzeit ist im ersten Rezidiv eine Immunchemotherapie gängiger Standard, alternativ steht eine Therapie mit Lenalidomid und Rituximab für 1 Jahr zur Verfügung [5]. Die Wahl des Schemas erfolgt in

Abhängigkeit Ansprechdauer, Ansprechqualität, Art der Primärtherapie und dem Allgemeinzustand des Pat.. Nach zwei oder mehreren Vortherapien bestehen die folgenden Optionen [2, 3, 4]:

- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden. Das mediane erkrankungsfreie Überleben lag bei 11 Monaten. Es handelt sich um eine Dauertherapie, die relativ nebenwirkungsreich ist. Problematisch sind insbesondere protrahiert auftretende Diarrhoen und Infektionen mit atypischen Bakterien und CMV [6]. Im klinischen Alltag spielt von daher der Einsatz eine zunehmend geringere Rolle.
- Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine Option insbesondere bei jüngeren Pat. und frühen Rezidiven innerhalb von 2 Jahren [7]. Zwei retrospektive Analysen des Langzeitverlaufs von Pat. mit frühem Rezidiv deuten auf ein längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben hin [8, 9].
- Alternativ ist in dieser Situation die einmalige Behandlung mit Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90- Ibritumomab-Tiuxetan zu diskutieren, insbesondere bei Pat. mit Rezidiv unter Rituximab-Erhaltungstherapie [10]. Diese Behandlung wird in Deutschland aber kaum noch durchgeführt und ist aktuell in der flächendeckenden Versorgung nicht verfügbar.
- Ebenfalls zugelassen ist ab der dritten Therapielinie das CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel und ab der vierten Therapielinie Axicabtagen-Ciloleucel. Für Tisagenlecleucel wurde in der Zulassungsstudie eine Rate kompletter Remissionen von 69,1% und eine progressionsfreie Überlebensrate (PFS) nach 12 Monaten von 70,5% erreicht [11]. Für refraktäre/rezidierte follikuläre Lymphome lag die Gesamtansprechrate und die Rate an kompletten Remissionen mit Axicabtagen-Ciloleucel in der Originalpublikation bei 74% und 92%. Das PFS betrug nach 18 Monaten 64,8%. Dieser Wert bezog sich auf alle Pat., neben Pat. mit follikulärem Lymphom waren auch Pat. mit Marginalzonenlymphom in diese Studie eingeschlossen [12].
- In Einzelfällen kann aufgrund des prinzipiell kurativen Ansatzes auch eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden [7].

Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Anti-CD20/Anti-CD3 IgG1-Antikörper. Mosunetuzumab besteht aus zwei Antigen-bindenden Fragmenten (Fab-Fragmente), die miteinander fusioniert sind. Das eine Fab-Fragment bindet über die spezifische Antigenbindungsstelle an das CD20-Zelloberflächenantigen auf B-Zellen, während das zweite Fab-Fragment an das CD3ε-Zelloberflächenantigen auf T-Zellen bindet. Somit kann Mosunetuzumab gleichzeitig an B-Zellen als auch an T-Zellen binden und damit die T-Zell-Aktivierung initiieren..

Mosunetuzumab wird intravenös in dreiwöchentlichen Zyklen appliziert:

Zyklus 1	Tag 1 (Dosis 1 mg), 8 (Dosis 2 mg) und 15 (Dosis 60 mg)
Zyklus 2	Tag 1 (Dosis 60 mg)
ab Zyklus 3	Tag 1 (Dosis 30 mg)

Bei Pat., die nach 8 Zyklen Mosunetuzumab eine komplette Remission erreichen, wird die Therapie beendet. Pat., die lediglich eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung erreichen, können insgesamt bis 17 Zyklen erhalten. Somit handelt es sich bei Mosunetuzumab um eine zeitlich begrenzte Therapie.

Prämedikation sind intravenöse Kortikosteroide, ein Antihistaminikum und Paracetamol.

Daten zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem FL sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Studien zur Therapie des rezidivierten/refraktären FL mit Mosunetuzumab**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
GO29781, Budde [13]	Drittlinie oder später	-	Mosunetuzumab	90	60 <sup>6</sup>	17,9	n.e. <sup>7</sup>

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> CR – komplette Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n.e. – nicht signifikant;

Mosunetuzumab wurde im Juni 2022 in der Europäischen Union (EU) unter dem Handelsnamen Lunsumio® zugelassen, von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) erfolgte bisher keine Zulassung.

#### 4. Dossier und Bewertung von Mosunetuzumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Eine Option ist u. a. die CAR-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel.

##### 4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, offene, einarmige Phase-I/II-Studie GO29781. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen vor allem auf dem letzten Datenschnitt vom 3. 1. 2022.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [13].

Relevant für die Bewertung der Daten ist die Charakterisierung der Pat., vor allem die Anzahl der Vortherapien.

2 Vortherapien	37,8%
3 Vortherapien	31,1%
>3 Vortherapien	31,1%

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Lange Überlebenszeit mit guter Lebensqualität sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit FL. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts waren 10 der 90 Pat. verstorben.

###### 4. 3. 2. Morbidität

###### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Mosunetuzumab führte zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 17,9 Monaten.

#### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Diese Rate lag bei 60%, die Gesamtansprechrate bei 80,0%.

#### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem validierten Fragebogen FACT-LymS erhoben. Eine relevante Verschlechterung im intraindividuellen Vergleich gegenüber dem Ausgangsbefund wurde für 17,3 % der Pat. Die Mittelwerte zeigen keine signifikante Veränderung.

#### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Mosunetuzumab bei 70%. Die häufigsten, klinisch relevanten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von >5% waren Neutropenie (27%), Infektionen, Anämie und Hyperglykämie. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom trat bei 44% der Pat. auf, davon im CTCAE Grad 3/4 bei 2% der Pat. Insgesamt war die Therapie gut durchführbar.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist umfassend. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.

#### **4. 5. Bericht des IQWiG**

Die Zahl der Pat. in Deutschland wird auf 396–719/Jahr geschätzt.

### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Mit Mosunetuzumab steht ein weiteres Arzneimittel beim rezidivierten / refraktären, folliculären Lymphom für Pat. zur Verfügung, die mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben. Mosunetuzumab führte in der Zulassungsstudie zu einer Rate kompletter Remissionen von etwa 60%, einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 1,5 Jahren und einer Gesamtüberlebensrate von etwa 90% nach 2,5 Jahren.

Im indirekten Vergleich mit anderen Therapieoptionen sind die Ergebnisse beeindruckend. Es ergeben sich jedoch folgende Anmerkungen:

#### Studiendesign

Das FL ist eine seltene Erkrankung, Mosunetuzumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine vergleichenden Daten vorgelegt. Das Vorgehen unterscheidet sich u. a. vom Verfahren zu Tisagenlecleucel, in dem pU die Daten eines indirekten Vergleichs (propensity score analysis) vorgelegt hat.

#### Endpunkte

Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine orientierende Phase I/II-Studie angemessen. Die Rate kompletter Remissionen lag bei 60%, ähnlich dem Ergebnis von Tisagenlecleucel. Das mittlere PFS und die mittlere Dauer des Ansprechens lag für die zeitlich begrenzte Therapie bei 17,9 und 22,8 Monaten (sekundäre Endpunkte).

## Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate ist zwar hoch, aber es handelt sich in erster Linie um Nebenwirkungen im CTCAE Grad 1/2. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war niedrig wie auch die Rate eines höhergradigen Zytokinfreisetzungssyndroms. Grundsätzlich ist jedoch das initiale Zytokinfreisetzungssyndrom von hoher klinischer Relevanz. Diesem Umstand wird bei allen bispezifischen Antikörpern dadurch Rechnung getragen, dass es eine Aufdosierung über mehrere Wochen gibt. Hier ist auch auf die Verfügbarkeit von Anti-IL6-Antikörpern zu achten.

Mosunetuzumab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem FL.

## **6. Literatur**

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375-2390, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-033OLI\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf)
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al.: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:298-308, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
6. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
7. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98: 1014-1021, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)
8. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1172-1179, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022)
9. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1163-1171, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2017.12.771](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771)
10. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al.: Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20:3262-3269, 2002. DOI: [10.1200/JCO.2002.11.017](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.017)
11. Salles GA, Schuster SJ, Dreyling M et al.: Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv*, Aug 16, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022008150](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008150)

12. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
13. Budde LE, Sehn LH, Matasar M 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*, Aug 23, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Erfurt), Prof. Dr. G. Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz), Prof. Dr. Kai Hübel (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), PD Dr. C. W. Scholz (Vivantes Klinikum Am Urban Hämatologie und Onkologie und Prof. Dr. A. Viardot (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm) erarbeitet.*