



Glofitamab som tredje linjens behandling av diffust storcelligt B-cells lymfom (DLBCL), högmaligna B-cellslymfom (HGBCL) eller primärt mediastinalt stort B-cellslymfom (PMBCL)

Tidig bedömningsrapport 2022-12-23

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Glofitamab <i>alias</i> RO 7082859
Nyhetsbeskrivning	Ny substans
Klassificering	ATC-kod: L01F Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Genentech/Roche
Indikation, förväntad	Som tredje linjens behandling, eller senare, av diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), högmaligna B-cellslymfom (HGBCL) eller primärt mediastinalt stor B-cells lymfom (PMBCL).
Verkningsmekanism	Glofitamab är en bispecifik antikropp mot CD20 på B-celler och mot CD3 på T-celler. Strukturen kallas 2:1 eftersom glofitamab har två Fab-regioner som binder CD20 och en Fab-region som binder CD3. Genom att koppla ihop T-celler med B-cellstumörer, som uttrycker CD20-antigen, framkallar glofitamab ett cytotoxiskt T-lymfocyt svar mot tumörceller.
Dosering, förväntad	Intravenöst glofitamab ges som upptrappning: Dag ett (D1) av cykel ett (C1) ges 2,5 mg och dag 8 av cykel 1 (D8 C1) ges 10 mg. Måldosen 30 mg ges D1 under C2-C12. Varje behandlingscykel är 21 dagar och det maximala antalet cykler är 12.
Administreringsätt	Intravenöst efter förbehandling med en engångsdos obinutuzumab (1000 mg) 7 dagar före första dosen glofitamab.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-03 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2023 Q2 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Hematologi, onkologi.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Det föreligger inga prisuppgifter, men priset för denna typ av preparat brukar vara högt.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Det kan bli aktuellt att revidera vårdprogrammet.



Sjukdomen	
Förekomst	<p>Antal patienter aktuella för behandlingen:</p> <p>DLBCL utgör en heterogen grupp av högmaligna B-cellslymfom (HGBCL). I Sverige får mellan 500 och 600 individer diagnosen diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) varje år [1]. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder och medianåldern för insjuknande är cirka 70 år, men sjukdomen förekommer också bland barn och unga vuxna [2].</p> <p>Enligt internationella uppgifter får uppskattningsvis 30–40 procent av patienterna med DLBCL återfall (relapse) och tio procent svarar inte på behandlingen (refractory). Av de patienterna som kan bli aktuella för andra linjens behandling får cirka 50 procent återfall [3].</p> <p>En genomgång av 3 549 patienter i Sverige som diagnosticerades med primär DLBCL under åren 2007–2014 identifierade 853 patienter (24 %) med relapserande/refraktär DLBCL (R/R DLBCL) [4]. Utfall och behandling redovisas för 736 patienter. Med utgångspunkt från denna rapport får 122 patienter R/R DLBCL per år i Sverige. Av dessa är 53 procent över 70 år. Cirka 42 patienter (varav 6 > 70 års ålder) får intensiv andra linjens behandling och 33 patienter (varav 23 > 70 års ålder) får remissionsinducerande behandling.</p> <p>Utifrån dessa uppgifter är det tänkbart att 40–70 patienter om året skulle kunna bli aktuella för behandling med glofitamab i Sverige.</p> <p>Cirka tio patienter per år diagnosticeras med primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) i Sverige. Medianåldern är cirka 35 år och majoriteten av patienterna är kvinnor [2].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Enligt det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom [2] påverkas överlevnaden hos patienter med aggressiva lymfom av så kallade prognosfaktorer som ingår i ett internationellt prognostiskt index (IPI):</p> <ol style="list-style-type: none">1) Stadium III/IV2) Förhöjt LD-värde3) Funktionsstatus ECOG 2–44) Ålder > 60 år5) > 1 extranodalt organ <p>För patienter med 0–1 prognosfaktorer är den estimerade 5-års-överlevnaden 73 procent. För patienter med 4–5 prognosfaktorer är 5-års-överlevnaden 26 procent.</p> <p>För patienter över 60 år använder man sig av åldersjusterat IPI (aaIPI) med tre oberoende faktorer:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Stadium III/IV2) Förhöjt LD-värde3) Funktionsstatus ECOG 2–4



	För patienter utan prognosfaktorer är 5-års-överlevnaden 83 procent. För patienter med tre prognosfaktorer är 5-års-överlevanden 32 procent.
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Aggressiva B-cellslymfom, Nationellt vårdprogram 5.0. 2021 Regionala cancercentrum i samverkan. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf</p> <p>Vid återfall i DLBCL efter primärbehandling rekommenderas högdos cytostatika följt av autolog stamcellstransplantation (SCT) till yngre patienter (vanligen inte äldre än 70 år). Vid uteblivet behandlingssvar kan CAR-T övervägas [2]. Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling rekommenderas cytostatikaregimer med R-GEMOX (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin), RB (rituximab och bendamustin) eller R-IME/IMVP (rituximab, ifosfamid, metotrexat och etoposid) [2].</p>

Vetenskaplig dokumentation	
	NP30179 expansionsstudie, NCT03075696 [5-8]
Typ av studie	Öppen fas I/II
Status	Pågående
Antal patienter	Planerat antal 860 [7], preliminära data för 155 patienter har presenterats [6, 8]
Patientpopulation Inklusion, urval	<p>Histologiskt bekräftad blodmalignitet som förväntas uttrycka CD20</p> <p>Behandlingssvikt eller återfall efter minst en tidigare behandlingsregim</p> <p>Inga tillgängliga behandlingsalternativ som förväntas öka överlevnaden (standard kemoterapi eller autolog stamcellstransplantation (ASCT))</p> <p>Mätbar sjukdomsutbredning: Nodal lesion >1,5 cm, extranodal lesion >1 cm, färsk biopsi</p> <p>ECOG 0 eller 1</p> <p>Förväntad överlevnad ≥ 12 veckor</p> <p>Tidigare biverkningar från föregående cancerbehandling får vara högst grad 1</p> <p>Adekvat lever-, njur- och hematologisk funktion</p> <p>Negativ test för Hepatit B, Hepatit C och HIV</p> <p>Negativ graviditetstest hos fertila kvinnor</p>
Exklusion, urval	<p>Kronisk lymfatisk leukemi, Burkitts lymfom och lymfoplasmocytiskt lymfom, känd eller misstänkt hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)</p> <p>Annan invasiv malignitet inom 2 år</p> <p>Behandling med systemisk immunterapi senaste 4 veckorna, tidigare immunrelaterade biverkningar, autoimmun sjukdom</p> <p>Refraktär mot behandling med obinutuzumab</p> <p>Immunosuppressiv behandlad inom 2 veckor innan obinutuzumabbehandling.</p> <p>Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), CNS-lymfom,</p> <p>CNS-sjukdomar, som epilepsi, CNS-vaskulit, neurodegenerativa sjukdomar eller stroke (patienter med stroke två år bakåt i tiden och utan restsymptom kan inkluderas).</p> <p>Kardiovaskulär sjukdom NYHA klass III eller IV</p> <p>Känd infektion eller reaktivering av latent infektion som behandlades inom slutenvård eller med iv antibiotika inom 4 veckor före behandlingsstart</p>
Interventions-behandling	<p>Intravenöst glofitamab ges som upptrappning: Dag ett (D1) av cykel ett (C1): 2,5 mg och D8 C1: 10 mg. Måldosen 30 mg ges D1 under C2-C12.</p> <p>Varje behandlingscykel är 21 dagar och det maximala antalet cykler är 12.</p> <p>Förbehandling med en engångsdos obinutuzumab (1000 mg) 7 dagar före första dosen glofitamab.</p>
Jämförelsearm	Saknas
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Preliminära data för 155 patienter med en median uppföljningstid på 12,6 månader har presenterats på ASCO 2022 [8]</p> <p>Komplett respons (CR) 39,4% (95% KI: 31,6% - 47,5%)</p> <p>Responskvot (ORR) 51,6% (95% KI: 43,5% - 59,7%)</p>

Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p>Median för progressfri överlevnad (PFS) 4,9 månader (95 % KI: 3,4 – 8,1 månader)</p> <p>Median för total överlevnad (OS) 11,5 månader (95 % KI: 7,9 – 15,7 månader)</p> <p>Ettårsöverlevnad: 49,8 % (41,1 – 58,5 %)</p>
Säkerhet	<p>Biverkningar enligt sammanställning baserat på 154 individer [8]</p> <p>Cytokine release syndrome (CRS) var den vanligaste biverkningen som noterades hos 63 % av patienterna CRS grad 4: 1,3 %; CRS grad 3: 2,6 %; CRS grad 2: 11,7 %; CRS grad 1: (feber) 47,4 % 27,8 % av fallen med CRS behandlades med kortikosteroider och 32 % av fallen med tocilizumab. En patient avbröt studien pga CRS</p> <p>Biverkningar ≥ grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infektioner 14,9 % - Neutropeni 26,6 % - Febril neutropeni 2,6 % - Tumör-”flare” 2,6 % - Neurologiska biverkningar 3,2 % - Immuneffektorcellassocierad neurotoxicitetssyndrom (ICANS) 2,6 % <p>Studieavbrott på grund av biverkningar: 3,2 %</p>

ASCO: American Society of Clinical Oncology; CR: Complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status [9]; ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ORR: objective response rate; OS: Overall survival



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>I referat från ASCO-mötet anges även utfallet avseende komplett respons (CR) för patienter för olika undergrupper [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tidigare CAR T-cellterapi (n = 52): 35 procent (95% CI, 22%-49%) • Utan tidigare CAR T-cellterapi (n = 103): 42 procent (95% CI, 32%-52%) • Utan tidigare ASCT (n = 127): 33 procent (95% CI, 25%-42%)
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med aktuell indikation</p>	<p>Flera bispecifika antikroppar mot CD20 och CD3 befinner sig i pipeline för behandling av R/R DLBCL [10]: Mosunetuzumab (fas II), epcoritamab (fas III) och odronextamab (fas II).</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Non-Hodgkin's Lymfom</p> <p>För följande indikationer pågår rekrytering av patienter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R/R B-cells Non-Hodgkin's Lymfom (NCT03075696, NCT04077723, NCT03533283, NCT05219513) • Första linjens behandling av hög risk DLBCL (NCT04980222) • R/R lymfom som behandlats med CAR-T (NCT04703686)
<p>Övrigt</p>	
<p>-</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författaren har lämnat jävsdeklaration</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm.</p>	
<p>Referenser</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nationella kvalitetsregistret för lymfom; Regionala cancercentrum i samverkan. <i>Årsrapport nationellt kvalitetsregister Diagnosår: 2000 - 2020</i>. 2021 [cited 2022-09-12]; Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/rapporter/lymfom-arsrapport-2000-2020.pdf. 2. Regionala cancercentrum i samverkan. <i>Aggressiva B-cellslymfom, Nationellt vårdprogram 2021-03-30 Version: 5.0</i>. 2021 [cited 2022-06-07]; Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf. 3. Ernst, M., et al., <i>Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i>. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 9(9): p. Cd013365. 4. Harrysson, S., et al., <i>Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients</i>. Br J Haematol, 2022. 198(2): p. 267-277. 	



5. Dickinson, M., *Glofitamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and ≥ 2 prior therapies: Pivotal phase II expansion results*. ASCO abstract # 7500. J Clin Oncol 2022 40 (suppl 16; abstr 7500) doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7500.
6. Roche. *Media & Investor Release: 27 May: New pivotal data demonstrate clinical benefit of Roche's glofitamab, a potential first-in-class bispecific antibody for people with aggressive lymphoma*. 2022 [cited 2022-06-07]; Available from: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2022-05-27b>.
7. www.clinicaltrials.gov. NCT03075696 *A Dose Escalation Study of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab, Administered After a Fixed, Single Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma*. May 23 2022 [cited 2022-06-07]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075696?term=NP30179&draw=2&rank=1>.
8. Silas Inman. *Glofitamab Shows Durable CRs for Heavily Pretreated Large B-Cell Lymphoma*, ASCO June 4. 2022 [cited 2022-09-12]; Available from: <https://www.cancernetwork.com/view/glofitamab-shows-durable-crs-for-heavily-pretreated-large-b-cell-lymphoma>.
9. Cancercentrum.se. *Performance status (WHO/ECOG)*. [cited 2022-09-15]; Available from: <https://cancercentrum.se/globalassets/om-rcc/sydost/pdf/performance-status-who.pdf>.
10. González Barca, E., *Role of Bispecific Antibodies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CART Era*. Front Immunol, 2022. 13: p. 909008 doi: 10.3389/fimmu.2022.909008. eCollection 2022.

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 vårdprogramsgroup.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.