MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MOSUNETUZUMABUM

INDICAŢIE: ***în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două tratamente sistemice anterioare***

Data depunerii dosarului	**13.07.2022**
Număr dosar	**10302**

PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Mosunetuzumabum

1.2. DC: Lunsumio 1 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Lunsumio 30 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC

1.4. Data eliberării APP: 03.06.2022

1.5. Deținătorul APP: Roche Registration GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	***Concentrat pentru soluţie perfuzabilă***
Concentraţii	***1 mg; 30 mg***
Calea de administrare	***Administrare i.v. după diluare***
Mărimea ambalajului	***Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic şi sigiliu din aluminiu cu un capac detaşabil din plastic de culoare gri închis, care conţine 1 mg de concentrat pentru soluţie perfuzabilă***
	Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic şi sigiliu din aluminiu cu un capac detaşabil din plastic de culoare albastru deschis, care conţine 30 mg de concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj :	1 fiolă
Lunsumio 1 mg	1.400,65 RON
Lunsumio 30 mg	40.003,00 RON

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică :	1 fiolă
Lunsumio 1 mg	1400,65 RON
Lunsumio 30 mg	40003,00 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Lunsumio :

Indicație terapeutică: Lunsumio în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două tratamente sistemice anterioare.

Doze şi mod de administrare : Lunsumio trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spaţiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacţiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC).

Doze:

Profilaxie şi premedicaţie

Lunsumio trebuie administrat pacienţilor după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicaţia recomandată pentru SEC şi reacţiile legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 1 Premedicaţie care trebuie administrată pacienţilor înainte de perfuzia cu Lunsumio

Pacienţi care necesită premedicaţie	*Premedicație*	*Administrare*
Ciclurile 1 şi 2: toţi pacienţii *Începând cu ciclul 3: pacienţii care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze*	*Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.*	*Finalizați cu cel puţin 1 oră înainte de perfuzia cu Lunsumio*
Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	*Cu cel puţin 30 de minute înainte de perfuzia cu Lunsumio*	
Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg		

Doza recomandată de Lunsumio pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2 Doza de Lunsumio pentru pacienţii cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ziua de tratament		Doza de Lunsumio	Viteza de perfuzare
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	2 mg	
	Ziua 15	60 mg	
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Lunsumio pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	

Durata tratamentului

Lunsumio trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepţia cazului în care apar toxicităţi inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienţii care obţin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienţii cu răspuns parţial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Lunsumio după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepţia situaţiei în care pacientul are reacţii toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Lunsumio la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţă renală

Lunsumio nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pe baza datelor farmacocinetice, ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată

Insuficienţa hepatică

Mosunetuzumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Pe baza datelor farmacocinetice, ajustările dozei nu sunt considerate necesare.

Copii şi adolescenţi

Siguranța și eficacitatea Lunsumio la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost încă stabilită.

2. LIMFOAME

2.1. GENERALITĂȚI

Limfoamele sunt neoplazii ale unui anumit tip de globule albe respectiv limfocite. Limfoamele se pot dezvolta din limfocitele B sau T, care sunt două dintre principalele tipuri de limfocite. Limfocitele T sunt importante în reglarea sistemului imunitar și în combaterea infecțiilor virale. Limfocitele B produc anticorpi, care sunt esențiali în combaterea unor infecții.

Limfocitele își au originea în măduva osoasă și se deplasează în tot organismul prin fluxul sanguin și printr-o rețea de canale tubulare numite vase limfatice. În rețeaua de vase limfatice sunt răspândiți ganglionii limfatici. Limfocitele care devin canceroase (celule de limfom) pot rămâne limitate la un singur ganglion limfatic sau se pot răspândi la măduva osoasă, sânge, splină sau practic orice alt organ.

2.2. TIPURI DE LIMFOAME

Cele două tipuri majore de limfom sunt

- Limfom Hodgkin (cunoscut anterior ca boala Hodgkin)
- Limfom non-Hodgkin

Limfoamele non-Hodgkin sunt mai frecvente decât limfomul Hodgkin. Limfoamele non-Hodgkin sunt de fapt peste 50 de boli diferite care implică limfocitele B sau T. Fiecare dintre aceste limfoame are un aspect distinct la microscop, un model celular diferit și un model diferit de simptome și progresie. Majoritatea limfoamelor non-Hodgkin (80 până la 85%) provin din celulele B. Mai puțin de 15 până la 20% se dezvoltă din celulele T.

2.3. LIMFOMUL FOLICULAR

Limfomul folicular (LF) reprezintă al doilea cel mai frecvent subtip de limfom non-Hodgkin. Este o tulburare limfoproliferativă indolentă a celulelor B transformate ale centrului germinal, constând dintr-un amestec de celule centrale foliculare clivate de dimensiuni mici până la mijlocii și centroblasti (celule mari ale centrului folicular neclivate), amestecate cu celule nemaligne. celule precum celulele T, celulele dendritice foliculare și macrofagele.

Limfomul folicular reprezintă 20 %din toate limfoamele maligne. Ia naştere din celulele centrului germinal al foliculului limfatic. Afectează predominent adulții, cu o vârstă medie în al 6-lea deceniu de viață și un raport bărbați:femei de 1:1.7.

Limfomul folicular apare rar la indivizii cu vârsta sub vârsta de 20 de ani. Limfomul folicular implică în mod predominant ganglioni limfatici, dar și splina, măduva osoasă, sângele periferic și inelul Waldeyer.

Implicarea situsurilor extra-ganglionare non-hematopoietice, cum ar fi tractul gastrointestinal sau țesutul moale, sunt mai puțin frecvente, dar pot apărea într-un cadru de boală ganglionară larg răspândită. Limfomul

folicular poate fi ocazional primar în situsurile extra-ganglionare, inclusiv piele, tractul gastrointestinal, în special duoden, ochi, sân.

Pacienții cu LF prezintă în general limfadenopatie asimptomatică, cu simptome nespecifice prezente de ani de zile. Prin urmare, majoritatea pacienților au o boală larg răspândită la diagnosticare, inclusiv limfadenopatie periferică și centrală (abdominală și toracică) și splenomegalie. Aproximativ 10% dintre pacienți au boală localizată la diagnostic și mai puțin de 20% prezintă simptome (febră, transpirații nocturne și scădere în greutate) și niveluri serice crescute de lactat dehidrogenază (LDH). Măduva osoasă este implicată în 40-70% din cazuri.

Ca o caracteristică intrinsecă a bolii, LF evoluează de obicei în timp la un subtip agresiv, în 15% din cazuri. Recidiva bolii este de obicei rapidă, unde remisiile devin o provocare serioasă în ciuda intervențiilor multiple. În cele din urmă, pacienții cedează în fața transformării bolii refractare, de grad înalt și a complicațiilor determinate de tratamente.

Tipul de creştere este nodular (folicular). Un număr mai mare de 60 de noduli limfatici pe un câmp microscopic cu puterea 40 este indiciu de limfom folicular. Nodulii tumorali sunt compuşi din centrocite (celule mici clivate) şi centroblaşti (celule mari neclivate), predominând centrocitele. Agresivitatea clinică a tumorii creşte cu creşterea numărului de centroblaşti. În funcţie de numărul centroblaştilor se clasifică în 3 grade:

Clasificarea WHO/REAL

Llimfomul folicular (LF) este clasificat în următoarele 3 grade histologice:

– Gradul 1: 0-5 centroblaste / camp microscopic de mare putere (HPF)

– gradul 2: 6-15 centroblaste / HPF

– Gradul 3: > 15 centroblaste / HPF

Clasificarea OMS 2008 consolidează cazurile cu puține centroblaste ca LF gradul 1-2 (grad scăzut). LF gradul 3 este împărțit în 3A și 3B (absența centrocitelor). Zone difuze de gradul 3 in orice clasificare ar trebui să fie tratate în conformitate cu limfomul difuz cu celule B (DLBCL). Limfomul folicular gradul III este clasificat la limfoame agresive (risc intermediar) şi sunt tratate ca limfoamele difuze cu celule mari tip B. Reprezentă 10% din toate limfoamele foliculare şi 2,2% din toate limfoamele non hodgkin.

Limfomul Folicular (LF) are un imunofenotip caracteristic, care include CD20 +, CD10 +, BCL2 +, CD23 +/-, CD43-, CD5-, CCND1- și BCL6 +. Cazuri ocazionale de LF pot fi CD10- sau BCL2-. Diagnosticul este ușor de stabilit prin histologie, dar imunofenotiparea este încurajată pentru a distinge un LF de un MCL (limfomul mantalei foliculare) sau SLL (small leukemia/lymphoma) nodular.

Modificarea Cotswolds a sistemului de stadializare Ann Arbor

Modificarea Cotswolds menține cadru original de stadializare clinică si patologică a sistemului de stadializare Ann Arbor, dar adaugă, de asemenea, informații cu privire la semnificația prognostic a bolii voluminoase (notat cu

denumirea X) și afectarea regiunilor extraganglionare (notata cu denumirea E) . Desemnarile A și B denotă absența sau prezența simptomelor, respectiv; Importanța modalității imagistice, cum ar fi tomografia computerizata(CT), este subliniată, de asemenea.

Modificarea Cotswolds a sistemului de stadializare Ann Arbor

Stadiul	zona de invazie
I	grup ganglionar limfatic unic
II	grupe ganglionare limfatice multiple de aceeași parte a diafragmei
III	grupe ganglionare multiple de ambele fețe ale diafragmei
IV	multiple sedii extraganglionare sau ganglioni limfatici si boala extraganglionara
X	boala voluminoasa > 10 cm
E	extensie extraganglionara sau sediul unic izolat al bolii extraganglionare
A / B	simptome B: pierdere în greutate > 10%, febră, transpirații nocturne abundente

Scorul FLIPI

Pe scurt, scorul Index International de Prognostic pentru LF (FLIPI) a fost proiectat prin studierea caracteristicilor clinice ale 1795 de cazuri nou diagnosticate de LF între 1985 si 1992 din peste 27 de centre de cancer diferite. Câțiva parametrii clinici cunoscuți că afectează rezultatele pacienților cu LF au fost testați, utilizând o analiză univariată și multivariată. Analiza statistică a identificat 5 variabile care au fost asociate puternic si independent cu un rezultat clinic prost.

Factori de prognostic prost (1 punct pentru fiecare variabilă prezentă):

– Vârsta > 60 ani

– stadiul III-IV Ann Arbor

– Nivelul hemoglobinei < 12 g / dl

– Lactat dehidrogenaza (LDH) > decat limita superioară a valorilor normale (LSN)

– ≥ 4 sedii ganglionare ale bolii

Categoria de risc (factori):

– Risc scăzut (0 sau 1 factori de risc)

– Risc intermediar (2 factori de risc)

– Risc mare (> 3 factori de risc)

Natura cronic debilitantă și amenințătoare de viață a bolii

Pacienții cu LF în stadiu avansat pot prezenta semne și simptome sistemice de fatigabilitate/astenie inexplicabilă, efecte locale ale limfadenopatiei, cum ar fi dureri abdominale, dureri în piept, tuse sau dispnee sau simptome de insuficiență a măduvei osoase care duc la citopenie. Alte simptome depind de localizarea limfomului

(de exemplu, sângerare gastrointestinală din cauza limfoamelor gastrointestinale, sindromul venei cave superioare din cauza compresiei venelor, insuficiență renală datorată compresiei ureterului și, rar, compresiei măduvei spinării). În special, pacienții cu recidivă pot avea o calitate redusă a vieții.

Deși speranța de viață s-a îmbunătățit datorită progreselor terapeutice recente, pacienții cu LF recidivează frecvent și devin progresiv mai refractari la liniile ulterioare de terapie.

LF în stadiu avansat este considerat incurabil cu chimioterapia convențională, deși pacienții au adesea răspunsuri bune la tratament și ar putea trăi câțiva ani. Rezultatul supraviețuirii se înrăutățește semnificativ pe măsură ce pacienții progresează prin mai multe linii de terapie și majoritatea pacienților mor în cele din urmă din cauza limfomului progresiv și a complicațiilor acestuia.

Limfomul folicular rămâne o boală incurabilă cu terapiile disponibile în prezent. Reprezintă o patologie amenințătoare de viață și cronic debilitantă, în principal din cauza limfadenopatiei, splenomegaliei, disfuncției măduvei osoase și potențialului de transformare în limfom agresiv.

3. LOCUL ȘI ROLUL LUNSUMIO ÎN TRATAMENTUL LIMFOMULUI FOLICULAR

Mai multe terapii sunt autorizate în UE pentru tratamentul pacienților adulți cu FL, LNH și limfoame. Aceste medicamente includ rituximab (MabThera), ibritumomab tiuxetan radiomarcat cu ytriu-90 [90Y] (Zevalin), idelalisib (Zydelig), duvelisib (Copiktra), obinutuzumab (Gazyvaro), lenalidomidă (Revlimid), pixantrone (Pixuvri, chlorambuciltină), bendamuscitină. , ciclofosfamidă, doxorubicină, mitoxantronă, etoposidă, interferon-alfa-2a/b, prednisolon și vincristină. Există și alte opțiuni de tratament, cum ar fi radioterapia și transplantul autologe de celule stem (ASCT) sau SCT alogen.

Mosunetuzumabum este un anticorp bispecific anti-CD20/CD3 de mobilizare a limfocitelor-T cu acţiune ţintită asupra celulelor-B ce exprimă markerul CD20. Este un agonist cu activare condiţionată; distrugerea celulelor-B vizate se produce numai în contextul legării simultane la markerul CD20 de pe suprafaţa celulelor-B şi la markerul CD3 de pe suprafaţa celulelor-T. Conectarea ambelor braţe ale mosunetuzumabum are ca rezultat formarea unei sinapse imunologice între celula B ţintă şi limfocitul T citotoxic, determinând activarea acestuia din urmă. Eliberarea subsecventă şi dirijată a perforinei şi granzimelor de la nivelul celulelor-T activate prin sinapsa imunologică induce liza celulelor-B, urmată de distrugerea acestora.

Lunsumio a cauzat depleţia celulelor B (definită printr-un număr al celulelor-B CD19 < 0,07 x 109/l) şi hipogamaglobulinemie (definită prin niveluri ale IgG < 500 mg/dl).

A fost derulat un studiu clinic deschis, multicentric, cu mai multe cohorte (GO29781) pentru evaluarea Lunsumio la pacienţi cu limfom non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar pentru care nu se preconizează că terapia va îmbunătăți supraviețuirea. În cohorta pacienţilor cu limfom folicular (LF) (n=90), o cerinţă preliminară pentru pacienţii cu LF recidivat sau refractar (gradul 1-3A) a fost tratamentul anterior cu cel puţin două terapii

sistemice, printre care un anticorp monoclonal anti-CD20 şi un agent alchilant. Pacienţii cu LF de gradul 3b şi pacienţii cu LF transformat la intrarea în studiu nu au fost eligibili pentru participare; cei cu istoric de LF transformat, dar cu LF de grad 1-3A la intrarea în studiu au fost incluşi în cohorta LF.

Au fost excluşi din studiu pacienţii cu status de performanţă conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie *(Eastern Cooperative Oncology Group,* ECOG) ≥ 2, cu boli cardiovasculare semnificative (de exemplu, boală cardiovasculară clasa III sau IV conform New York Heart Association, infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace instabile sau angină pectorală instabilă), boli pulmonare active semnificative, disfuncţie renală (clearance al creatininei [ClCr] < 60 ml/minut şi nivel crescut al creatininei serice), boli autoimune active semnificative, infecţii active (mai precis, infecţie activă cronică cu EBV, hepatită C acută sau cronică, hepatita B, infecţie cu HIV), leucoencefalopatie multifocală progresivă, limfom SNC actual sau în antecedente sau implicare SNC, sindrom de activare macrofagică/limfohistiocitoză hemofagocitară în antecedente, transplant alogen de celule stem sau transplant de organ efectuate anterior.

Pacienţilor li s-a administrat Lunsumio pe cale intravenoasă în cadrul unui ciclu de 21 de zile după cum urmează:

- Ziua 1 a ciclului 1: 1 mg
- Ziua 8 a ciclului 1: 2 mg
- Ziua 15 a ciclului 1: 60 mg
- Ziua 1 a ciclului 2: 60 mg
- Ziua 1 a ciclului 3 şi ulterior: 30 mg

Numărul median al ciclurilor de tratament a fost de 8, 59% dintre pacienţi au primit 8 cicluri şi 18% au primit peste 8 până la 17 cicluri.

Vârsta mediană a pacienţilor a fost de 60 de ani (interval de la 29 la 90 de ani), 31% dintre aceştia au avut vârsta > 65 de ani și 7,8% dintre aceştia au avut vârsta ≥ 75. Saizeci și unu procente dintre pacienţi au fost de sex masculin, 82% au fost de rasă caucaziană, 9% de rasă mongoloidă, 4% de rasă negroidă, 100% au avut un status de performanţă conform ECOG de 0 sau 1 şi 34% au avut tumori voluminoase (cel puţin o leziune > 6 cm). Numărul median al tratamentelor administrate anterior a fost de 3 (interval: 2-10): 38% dintre pacienţi primiseră 2 tratamente anterioare, 31% primiseră 3 tratamente anterioare şi 31%, mai mult de 3 tratamente anterioare.

Toţi pacienţii fuseseră trataţi anterior cu anticorpi anti-CD20 şi agenţi alchilanţi, la 21% se efectuase anterior transplant autolog de celule stem, 19% fuseseră trataţi cu inhibitori PI3K, 9%, cu rituximab plus lenalidomidă şi 3%, cu terapii CAR-T. Şaptezeci şi nouă procente dintre pacienţi aveau boală refractară la terapia cu anticorpi monoclonali anti-CD20 şi 53%, boală refractară la terapia atât cu anticorpi monoclonali anti-CD20, cât şi cu agenţi alchilanţi. Şaizeci şi nouă procente dintre pacienţi aveau boală refractară la ultima terapie administrată anterior şi la 52% se înregistrase progresia bolii în interval de 24 de luni de la prima terapie sistemică.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost răspunsul complet (RC), determinat de o instituţie de evaluare independentă (*independent review facility*, IRF) pe baza criteriilor standard pentru LNH (Cheson 2007). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate în tabelul 3.

Tabelul 3 Rezumatul datelor de eficacitate la pacienţii cu LF recidivat/refractar

Parametru de evaluare a eficacităţii	Lunsumio N=90
Perioadă mediană de observaţie de 18,3 luni (interval 2 – 27 luni)	
Răspuns complet (RC), n (%), (IÎ 95%)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) n (%) (IÎ 95%)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Răspuns parţial (RP) n (%)	18 (20,0)
(IÎ 95%)	(12,3, 29,8)
Durata răspunsului (DR)1	
Pacienţi cu eveniment, n (%)	29 (40,3)
Mediana în luni (IÎ 95%)	22,8 (9,7, NA)
Proporţia pacienţilor fără evenimente pe curba K-M	
la 12 luni (IÎ 95%)	61,8 (50,0, 73,7)
la 18 luni (IÎ 95%)	56,9 (44,1, 69,6)
Durata răspunsului complet (DRC)2	
Pacienţi cu eveniment, n (%)	16 (29,6)
Mediana în luni (IÎ 95%)	NA (14,6, NA)
Proporţia pacienţilor fără evenimente pe curba K-M,	
la 12 luni (IÎ 95%)	71,4 (57,9, 84,9)
la 18 luni (IÎ 95%)	63,7 (48,0, 79,4)

IÎ=interval de încredere; K-M=Kaplan-Meier; NA= nu a fost atinsă.

Momentul limită pentru colectarea datelor: 27 august 2021

Testarea ipotezelor s-a realizat pentru criteriul principal de evaluare, reprezentat de rata RC evaluată de IRF.

1 DR este definită prin intervalul de timp de la prima apariţie a unui RC sau RP documentat până la momentul la care survine un eveniment (progresia documentată a bolii sau decesul, oricare eveniment are loc primul).

Perioada mediană de monitorizare pentru DR a fost de 14,9 luni. Rezultatele exploratorii suplimentare privind eficacitatea au inclus timpul median până la primul răspuns (1,4 luni, interval: 1,1 - 8,9) și timpul median până la primul răspuns complet (3,0 luni, interval: 1,1 - 18,9).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lunsumio la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost încă stabilită.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lunsumio la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul neoplasmelor cu celule-B mature.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Lunsumio la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţa renală

Lunsumio nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pe baza datelor farmacocinetice, ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată.

Insuficienţa hepatică

Mosunetuzumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Pe baza datelor farmacocinetice, ajustările dozei nu sunt considerate necesare.

Sindromul eliberării de citokine (SEC)

La pacienţii cărora li s-a administrat Lunsumio au apărut reacţii ce pun în pericol viaţa, inclusiv SEC. Semnele şi simptomele au inclus pirexie, frisoane, hipotensiune arterială, tahicardie, hipoxie şi cefalee. Reacţiile legate de perfuzie pot fi imposibil de distins clinic de manifestările SEC. Evenimentele SEC au survenit preponderent în ciclul 1 şi au fost asociate în special cu dozele administrate în zilele 1 şi 5.

Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie constând în corticosteroizi, antipiretice şi antihistaminice cel puţin până în ciclul 2. Înainte de administrarea Lunsumio pacienții trebuie să primească o hidratare corespunzătoare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de SEC. Pacienții trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală dacă şi în orice moment apar semne sau simptome de SEC. Medicii trebuie să instituie tratament de susţinere, cu administrare de tocilizumab şi/sau corticosteroizi, după cum este indicat.

Infecţiile grave

La pacienţii trataţi cu Lunsumio au apărut infecţii grave precum pneumonia, bacteriemia şi sepsisul sau şocul septic, unele dintre acestea punând în pericol viaţa sau fiind soldate cu deces. După administrarea perfuziei cu Lunsumio au fost înregistrate cazuri de neutropenie.

Lunsumio nu trebuie administrat în prezenţa infecţiilor active. Trebuie exercitată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea Lunsumio la pacienţii cu infecţii cronice sau recurente în antecedente (de exemplu, infecţie cronică, activă, cu virusul Epstein-Barr), cu afecţiuni subiacente care îi pot face susceptibili la infecţii sau care au fost trataţi anterior intensiv cu imunosupresoare. Pacienților trebuie să li se administreze profilactic medicamente antibacteriene, antivirale şi/sau antifungice, în funcţie de caz. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de infecţie, atât înainte cât şi după administrarea Lunsumio şi trataţi corespunzător. În cazul apariţiei

neutropeniei febrile, pacienții trebuie evaluați pentru prezenţa unei infecţii şi controlată prin tratament cu antibiotice, administrare de lichide şi alte măsuri de susţinere, conform ghidurilor locale.

Exacerbarea tumorală

La pacienţii trataţi cu Lunsumio au fost raportate cazuri de exacerbare tumorală. Manifestările au inclus apariţia sau agravarea revărsatului pleural, durere localizată, tumefiere la nivelul leziunilor limfomatoase şi inflamaţie tumorală. În concordanţă cu mecanismul de acţiune a Lunsumio, exacerbarea tumorală este probabil cauzată de influxul de limfocite T la nivelul sediilor tumorii în urma administrării Lunsumio.

Nu au fost identificaţi factori de risc specifici asociaţi cu exacerbarea tumorală; cu toate acestea, la pacienţii cu tumori voluminoase localizate în proximitatea căilor respiratorii şi/sau organelor vitale, există un risc de compromitere a funcţiei acestora şi de morbiditate din cauza efectului de masă produs de tumoră secundar exacerbării tumorale. Pacienţii trataţi cu Lunsumio trebuie monitorizați şi evaluați pentru eventuale exacerbări tumorale în regiunile anatomice critice.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

La pacienţii trataţi cu Lunsumio au fost raportate cazuri de SLT. Înainte de administrarea Lunsumio pacienților trebuie să li se asigure o hidratare corespunzătoare. Pacienților li se va administra preventiv tratament hipouricemiant (de exemplu, alopurinol, rasburicază). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor sau simptomelor de SLT, în special pacienţii cu încărcătură tumorală mare sau cu tumori care proliferează rapid şi pacienţii cu funcţie renală scăzută. Pacienții trebuie monitorizați pentru parametrii biochimici sanguini şi orice anomalii trebuie gestionate cu promptitudine.

Discuţii

Pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa clinică ale tratamentului cu Mosunetuzumabum a fost derulat un studiu clinic deschis, multicentric, cu mai multe cohorte (GO29781). În cohorta pacienţilor cu limfom folicular (LF) (n=90), o cerinţă preliminară pentru pacienţii cu LF recidivat sau refractar (gradul 1-3A) a fost tratamentul anterior cu cel puţin două terapii sistemice, printre care un anticorp monoclonal anti-CD20 şi un agent alchilant. Pacienţii cu LF de gradul 3b şi pacienţii cu LF transformat la intrarea în studiu nu au fost eligibili pentru participare; cei cu istoric de LF transformat, dar cu LF de grad 1-3A la intrarea în studiu au fost incluşi în cohorta LF.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost răspunsul complet (RC), determinat de o instituţie de evaluare independentă (*independent review facility*, IRF) pe baza criteriilor standard pentru LNH (Cheson 2007). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate în tabelul 3.

La data evaluării Mosunetuzumabum de către Direcția Evaluare Tehnologii Medicale (DETM) din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (octombrie 2022) mai sunt în derulare 7 studii clinice care analizează eficacitatea și siguranța clinică a tratamentului cu Mosunetuzumabum la pacienți cu

limfom non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar: CO43116 în Australia, G040515 în Austria, CO43116 în Belgia, CO43116 în Germania, GO42909 în Spania, GO40516 în Spania, NCT05315713 în Marea Britanie.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European şi al Consiliului, la data de 12 noiembrie 2021, Comisia Europeană a acordat pentru medicamentul ” Lunsumio (mosunetuzumabum)” statutul de medicament orfan pentru indicația: *”Tratamentul limfomului folicular”,* fiind înregistrat în Registrul Comunitar al medicamentelor orfane, conform deciziei nr. EU /3/21/2517.

La data acordării statutului de medicament orfan, limfomul folicular afecta aproximativ 4,8 persoane din 10.000 din Uniunea Europeană (UE), număr ce se regăsește sub plafonul de desemnare a unui medicament orfan, care este de 5 persoane din 10.000.

Numărul persoanelor afectate sau aflate la risc

Conform raportului de evaluare realizat de COMP, EMA/590190/2021, sponsorul a efectuat o analiză amplă a datelor din registrul cancerului din cele 27 de state membre UE (UE27) pentru estimarea prevalenței FL. Au fost aplicate două abordări diferite. Pentru una dintre metode, datele de prevalență au fost extrase direct din registrele de cancer bazate pe populație din: Țările de jos, Slovenia, Italia, Spania, Belgia, Marea Britanie, SUA.

Pentru cealaltă metodă, au fost utilizate prevalența LNH raportată de cele două registre de cancer bazate pe populație NORDCAN (țări nordice: Danemarca, Insulele Feroe, Finlanda, Groenlanda, Islanda, Norvegia și Suedia) și registrul național german de cancer Robert Koch Institute. pentru estimare indirectă.

Sponsorul a verificat din nou fiecare dintre registrele de cancer din UE27 utilizate pentru estimarea prevalenței LF, care a fost acceptată pentru desemnarea orfană în 2021, cu informații actualizate și nu a găsit nicio modificare majoră. COMP a fost de acord că estimarea de aproximativ 4,8 la 10.000 de persoane în comunitatea europeană rămâne exactă în această etapă.

Poziția adoptată de COMP la data de 29 aprilie 2022

COMP a concluzionat următoarele:

- indicația terapeutică propusă intră în întregime în sfera indicației orfane a medicamentului orfan desemnat;
- prevalența *limfomului folicular* a fost estimată să rămână sub 5 la 10.000 și s-a ajuns la concluzia că este de 4,8 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul revizuirii criteriilor indicației terapeutice;
- afecțiunea pune viața în pericol și este cronic debilitantă din cauza adenopatiei, splenomegaliei, disfuncției măduvei osoase și a potențialul de transformare în limfom agresiv.

- deși există metode satisfăcătoare de tratament autorizate în Uniunea Europeană (UE), ipoteza că Lunsumio ar putea avea un potențial beneficiu semnificativ pentru cei afectați de limfomlul folicular este încă valabilă. Sponsorul a furnizat date clinice care au demonstrat rate de răspuns îmbunătățite și susținute după tratamentul cu Lunsumio în comparație cu tratamentul cu Revlimid plus rituximab și Zevalin la pacienții cu limfom folicular recidivat și refractar care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie sistemică.

Conform informațiilor furnizate de sponsor, COMP, în baza raportului de evaluare EU/3/21/2517, a recomandat ca *Lunsumio/mosunetuzumabum* pentru tratamentul limfomului folicular, să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Raportul de evaluare IQWiG – Nr. 1423: Utilizări aprobate: Mosunetuzumabum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu FL recidivat sau refractar care au primit cel puțin 2 tratamente sistemice anterioare. Prezenta evaluare a dosarului face parte din procedura generală pentru evaluarea timpurie a beneficiului medicamentelor orfane. Beneficiul suplimentar al unui medicament orfan este considerat a fi fost dovedit prin aprobare. Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de G-BA.

În Marea Britanie Lunsumio/Mosunetuzumabum este în curs de evaluare, Raportul NICE este așteptat să fie publicat la data de 1 martie 2023.

G-BA Germania: Lunsumio/Mosunetuzumabum este în curs de evaluare, raportul este așteptat să fie publicat în decembrie 2022.

HAS – Franța: la data evaluării Mosunetuzumabum de către Direcția Evaluare Tehnologii Medicale (DETM) din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (octombrie 2022) nu a fost publicat pe site-ul HAS raportul de evaluare.

6. PRECIZĂRI DETM

Solicitantul nu a inclus în documentație niciunul dintre următoarele:

a) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;

b) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;

c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;

d) avizul de donaţie eliberat de ANMDMR şi dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicaţia depusă, pentru o proporţie de minimum 50% din populaţia eligibilă pentru tratament, conform RCP.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: ***a) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;*** ***b) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;*** ***c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanţă în România pentru medicamentul evaluat pentru indicaţia depusă;*** ***d) avizul de donaţie eliberat de ANMDMR şi dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicaţia depusă, pentru o proporţie de minimum 50% din populaţia eligibilă pentru tratament, conform RCP.***	0
TOTAL PUNCTAJ	**70**

8. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Mosunetuzumabum** și **DC Lunsumio** 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, respectiv 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, întrunește punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Mosunetuzumabum** pentru indicația: *"Lunsumio în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două tratamente sistemice anterioare".*

Referințe bibliografice:

1. RCP Lunsumio (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220603155779/anx_155779_ro.pdf)

2 . EMA: EU/3/21/2517: Orphan designation for the treatment of follicular lymphoma (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2517#overview-section)

3.Follicular Lymphoma (https://www.merckmanuals.com/home/blood-disorders/lymphomas/overview-of-lymphoma?query=folicular%20lymphoma

4. NCCN Guidelines (NCCN Guidelines for Patients: Follicular Lymphoma

5.Clasificarea OMS (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. Clasificarea OMS a tumorilor țesuturilor hematopoietice și limfoide. Lyon: IARC 2)

6.Orphanet Follicular Lymphoma (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=follicular-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Follicular-lymphoma&title=Follicular%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple)

7.Raport IQWIG (G22-24 - Mosunetuzumab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)

8.NICE Guidance (Project information | Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma [ID3931] | Guidance | NICE)

9. Orphanet clinical studies (https://www.orpha.net/consor/cgibin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=EN&LnkId=5010&Typ=Product&from=rightMenu)

10. Orphan designation for the treatment of follicular lymphoma (EU/3/21/2517 | European Medicines Agency (europa.eu)

11. Human medicine European public assessment report (EPAR): Lunsumio (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio)

12. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (COMP Minutes 5-7 October 2021 (europa.eu)

Raport finalizat la data de: 27.10.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu