



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TAFASITAMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu lenalidomidă, urmată de monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT)

Data depunerii dosarului

18.12.2024

Numărul dosarului

39960

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TAFASITAMABUM

1.2. DC: MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01FX12

1.4. Data eliberării APP: 26 august 2021

1.5. Deținătorul de APP: Incyte Biosciences Distribution B.V, Țările de Jos

1.6. Tip DCI: nou (orfan)

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	200 mg
Calea de administrare	administrare intravenoasă după reconstituire și diluare
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă conținând 200 mg tafasitamab

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 280/31.03.2025:

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)
MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	2885,29 RON	2885,29 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică

MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).

Doze

MINJUVI trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul pacienților cu cancer.

Premedicație recomandată

Trebuie administrată premedicație pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei, cu 30 de minute până la 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu tafasitamab. Pentru pacienții care nu prezintă reacții asociate perfuziei în timpul primelor 3 perfuzii, premedicația este opțională pentru perfuziile ulterioare.



Premedicația poate include antipiretice (de exemplu, paracetamol), blocante ale receptorilor H1 (de exemplu, difenhidramină), blocante ale receptorilor H2 (de exemplu, cimetidină) sau glucocorticoizi (de exemplu, metilprednisolon).

Tratamentul reacțiilor asociate perfuziei

Dacă apare o reacție asociată perfuziei (de gradul 2 și mai mare), perfuzia trebuie întreruptă. În plus, trebuie inițiat tratamentul medical adecvat al simptomelor. După ce semnele și simptomele sunt rezolvate sau reduse la nivelul 1, perfuzia de MINJUVI poate fi reluată la o viteză redusă a perfuziei.

Dacă un pacient a manifestat o reacție asociată perfuziei, de gradul 1 până la 3, trebuie administrată premedicație înainte de perfuziile ulterioare cu tafasitamab.

Doza recomandată de MINJUVI este de 12 mg per kg de greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă conform schemei următoare:

- Ciclul 1: perfuzie în ziua 1, 4, 8, 15 și 22 ale ciclului.
- Ciclurile 2 și 3: perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu.
- Ciclul 4 până la progresia bolii: perfuzie în ziua 1 și 15 din fiecare ciclu.

Fiecare ciclu are 28 zile.

În plus, pacienții trebuie să își autoadministreze capsule de lenalidomidă la doza inițială recomandată de 25 mg zilnic în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu. Doza inițială și dozarea ulterioară pot fi ajustate conform Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru lenalidomidă. MINJUVI plus lenalidomidă în asociere este administrat până la douăsprezece cicluri.

Tratamentul cu lenalidomidă trebuie oprit după maximum douăsprezece cicluri de terapie în asociere. Pacienții trebuie să continue administrarea perfuziilor de MINJUVI ca medicament unic în ziua 1 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranță și eficacitatea MINJUVI la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență renală, severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență hepatică, moderată sau severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.

MINJUVI nu trebuie administrat sub formă de injectare intravenoasă sau în bolus.

Mod de administrare

MINJUVI este pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

- Pentru prima perfuzie din ciclul 1, viteza perfuziei intravenoase trebuie să fie de 70 ml/oră în primele 30 minute. După aceea, viteza trebuie crescută pentru a finaliza prima perfuzie într-o perioadă de 2,5 ore.
- Toate perfuziile ulterioare trebuie administrate într-o perioadă de 1,5 până la 2 ore.
- În caz de reacții adverse, luați în considerare modificările recomandate în RCP.
- MINJUVI nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Mecanism de acțiune

Tafasitamabul este un anticorp monoclonal cu îmbunătățire la nivelul Fc care țintește antigenul CD19 exprimat pe suprafața limfocitelor pre-B și B mature.

După legarea la CD19, tafasitamabul mediază liza celulelor B prin:

- angajarea de celule imunitare efectoare, cum ar fi celulele natural killer, celule T $\gamma\delta$ și fagocite
- inducerea directă a distrugerii celulelor (apoptoză).

Modificarea la nivelul Fc duce la citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi și fagocitoză celulară dependentă de anticorpi.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Swixx Biopharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TAFASITAMABUM și DC MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Compania a depus la dosar autorizația de studii clinice care dovedește derularea pe teritoriul României a studiului clinic “A Phase 3, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma)” (Cod protocol INCMOR 0208-305, EudraCT: 2021-006049-36).

În România, studiul se desfășoară în 4 centre: Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion. Chiricuță Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Colțea București, Institutul Regional de Oncologie Iași, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș. Au fost supuși screening-ului un număr de 5 pacienți, un pacient fiind înrolat în studiu.

Compania a solicitat acordarea celor 10 puncte pentru criteriul 2 din tabelul nr. 5: "2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:

a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;"

Compania Swixx Biopharma SRL nu a depus la dosar raportul intermediar al studiului clinic care se desfășoară inclusiv pe teritoriul României. Conform informațiilor disponibile pe site-ul [Study Details / Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma \(firmMIND\) / ClinicalTrials.gov](#), se estimează că studiul se va finaliza la finalul anului 2026 și nu sunt încă disponibile rezultate intermediare.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI TAFASITAMABUM și DC MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 9 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Polonia și Spania.

2. LIMFOMUL DIFUZ CU CELULE B MARI - CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

Epidemiologie

Limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) este cel mai frecvent subtip de limfom Non-Hodgkin (NHL), reprezentând 30%-58% din cazurile de NHL și 60% din limfoamele nou diagnosticate la populația în vârstă. Incidența DLBCL crește odată cu vârsta, fiind în principal o boală a adulților/vârstnicilor. Incidența crește de la <1/100.000 la copii până la 10-15/100.000 la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste; majoritatea cazurilor apar la adulții cu vârsta > 54 de ani. Au fost identificați factori de risc ai DLBCL precum istoricul familial de limfom, boli autoimune, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), infecția cu virusul hepatitic C, o masă corporală mare a adultului tânăr și unele expuneri profesionale.

Caracteristici biologice

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) cuprind un grup eterogen de tumori maligne limfoproliferative, derivate în 90% din cazuri din celulele B. DLBCL are profiluri de prognostic distincte în funcție de celula de origine: DLBCL cu celule B ale Centrului Germinal (GCB) sau DLBCL cu celule B activate (ABC). Alți factori de prognostic sunt reprezentați de expresia genelor MYC, BCL2 și ENO3, deleția sau mutația TP53 și expresia aberantă a microARN. Supraexpresia proteinelor MYC și BCL2, translocarea dublă a MYC și BCL2 sau BCL6 și alterări cromozomiale în MYC, BCL2 și BCL6 sunt

asociate cu un prognostic deosebit de slab. Tipul ABC (non-GCB) a fost asociat cu rezultate slabe. DLBCL a fost clasificat în diferite subtipuri cu caracteristici diferite, cum ar fi limfom cu celule mari B/T bogat în histiocite, pozitiv pentru Virusul Epstein-Barr (EBV), DLBC fără altă specificare (NOS) și altele.

Prezentare clinică, diagnostic și stadiu/prognostic

DLBCL se dezvoltă în primul rând în ganglionii limfatici, dar la aproximativ 40% dintre pacienți pot fi implicate zone din afara ganglionilor limfatici, cum ar fi tractul gastrointestinal, testiculele, tiroida, pielea, sânul, oasele, creierul sau orice organ al corpului, fiind localizat sau generalizat. DLBCL este o boală agresivă cu speranță de viață scurtă dacă este lăsată netratată. Cu tratamentele disponibile în prezent, aproximativ 50% dintre pacienții nou diagnosticați pot fi vindecați. DLBCL poate apărea de novo, dar se poate dezvolta și dintr-un limfom de grad scăzut (indolent) anterior/existent, cum ar fi limfomul folicular sau limfomul zonei marginale, fiind denumit în mod obișnuit limfom transformat.

Cel mai frecvent instrument de evaluare a riscului în DLBCL este International Prognostic Index (IPI), care prezice riscul de recidivă/non-vindecare. IPI este determinat la diagnosticul inițial și se bazează pe vârstă, stadiul bolii conform clasificării Ann Arbor, nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH), scorul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology) și implicarea extraganglionară. Alți factori pot afecta de asemenea prognosticul și strategiile de tratament, inclusiv volumul bolii. Deși se aplică considerații similare în tratamentul limfomului transformat, rezultatele sunt oarecum inferioare comparativ cu DLBCL de novo. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați cu boală avansată, iar DLBCL este cel mai frecvent diagnosticat la vârste între 65-74 de ani, cu o vârstă medie la diagnosticare de 70 de ani.

Management

Tratamentul standard pentru pacienții cu DLBCL nou diagnosticat constă în imuno-chimioterapie cu anticorpus monoclonal anti-CD20 rituximab (RTX) în asociere cu schema CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison) timp de 6-8 cicluri (R-CHOP). Adăugarea de RTX a îmbunătățit substanțial rezultatele chimioterapiei CHOP, dar totuși aproximativ 30-40% dintre pacienți recidivează în cele din urmă și nu sunt vindecați prin terapia de primă linie cu schema R-CHOP și aproximativ 20% dintre pacienți sunt refractari la R-CHOP ca terapie primară.

La pacienții care progresează sau recidivează după tratamentul de primă linie, scopul final este chimioterapia de salvare, în principal cu scheme pe bază de platină și/sau gemcitabină, urmată de chimioterapie cu doze mari și transplantul autolog de celule stem. Acesta este un tratament potențial curativ, îmbunătățind semnificativ supraviețuirea fără boală și supraviețuirea globală. Mulți pacienți nu sunt eligibili pentru a primi regimuri intensive de chimioterapie, de exemplu din cauza vârstei mai înaintate sau a comorbidităților. Pentru acești pacienți, rezultatul este sumbru, în general fără perioade prelungite de control al bolii. Pacienții refractari primari care progresează în timpul terapiei de primă linie au de asemenea rezultate foarte slabe chiar și după primirea terapiei de salvare urmată de transplantul autolog de celule stem, cu o rată de supraviețuire fără progresie de 17% la 3 ani.

Opțiunile de tratament pentru pacienții care au recidivat sau au progresat după tratamentul de linia a doua al DLBCL sunt limitate și nu există un consens cu privire la tratamentul optim. Conform ghidurilor Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO), recomandările pentru pacienții neeligibili pentru transplant, aflați la prima recădere includ în principal regimuri de tratament pe bază de platină și/sau gemcitabină sau includerea lor în studii clinice cu agenți noi. Niciunul dintre agenții recomandați de ghidurile ESMO nu este aprobat în mod specific ca tratament de linia a doua pentru DLBCL.

Asocierea bendamustină + rituximab poate fi, de asemenea, utilizată ca tratament de linia a doua și ulterioare alături de includerea pacienților în studii clinice cu agenți noi.

Dintre terapiile noi, terapia CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) reprezintă o opțiune de tratament pentru pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar care au primit două sau mai multe linii de terapie sistemică, dar procesul de fabricație și distribuție este complex și trebuie luate în considerare evenimentele adverse precum riscul de neurotoxicitate și sindromul de eliberare de citokine. Polatuzumab vedotin, conjugat anticorp-medicament, în asociere cu bendamustină și rituximab a fost aprobat în ianuarie 2020 pentru tratamentul pacienților adulți cu DLBCL recidivat/refractar, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Lenalidomida ca agent unic și în combinație cu RTX a demonstrat un anumit efect și a fost bine tolerată la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar pretratați intens. Totuși, lenalidomida nu este aprobată de către EMA pentru tratamentul DLBCL. Lenalidomida a fost aprobată pentru tratamentul limfomului cu celule de manta și a limfomului folicular. Terapiile recent aprobate, CAR-T și polatuzumab vedotin în asociere cu bendamustină și rituximab, nu au fost încă incluse în ghidurile ESMO care datează din 2015.

În August 2021, prin decizia C(2021)6467 (final)/26.08.2021, Comisia Europeană a acordat autorizația de introducere pe piață condiționată pentru medicamentul orfan Minjuvi (DCI tafasitamabum) indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE PENTRU MEDICAMENTE REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DCI TAFASITAMABUM

La data de 15 Ianuarie 2015, Comisia Europeană prin decizia C(2015)189 (final) a acordat desemnarea orfană către MorphoSys AG, Germania pentru produsul "*Anticorp monoclonal umanizat Fc anti-CD19 produs prin inginerie genetică*" (tafasitamabum), pentru indicația: *tratamentul limfomului difuz cu celule B mari*. Acesta a fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/14/1424. Ulterior, la data de 3 Iulie 2020, prin decizia Comisiei

Europene C(2020)4612 (final), desemnarea produsului "Anticorp monoclonal umanizat Fc anti-CD19 produs prin inginerie genetică" ca produs medicamentos orfan, deținută de MorphoSys AG este transferată către Incyte Biosciences Distribution B.V.

Decizia Comitetului pentru Medicamente Orfane care a stat la baza desemnării tafasitamabului ca produs medicamentos orfan pentru tratamentul limfomului difuz cu celule B mari în anul 2015 s-a bazat pe următoarele considerente:

- intenția de a trata limfomul cu celule B mari cu un medicament care conține un anticorp monoclonal umanizat Fc anti-CD19 produs prin inginerie a fost considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare care arată o reducere a dimensiunii tumorii la pacienții tratați afectați de această afecțiune;
- afecțiunea este cronic debilitantă din cauza implicării unor situri nodale sau extranodale unice sau multiple, inclusiv a tractului gastrointestinal și a măduvei osoase și pune viața în pericol a pacienților care nu răspund la tratament.

La momentul desemnării orfane a medicamentului tafasitamab, se estima că limfomului difuz cu celule B mari afecta aproximativ 2,5 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană, sub pragul necesar pentru desemnarea orfană de 5 persoane din 10.000. Datele mai recente, la nivelul anului 2021 arată că prevalența limfomului difuz cu celule B mari este de aproximativ 4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, rămânând sub pragul de 5 din 10.000.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 30 Martie 2022 acordă un **beneficiu important** pentru medicamentul MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmat de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari difuze recidivat sau refractar (DLBCL):*

- ca tratament de linia a doua pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem hematopoietice,

- ca tratament de linia a 3-a și ulterioare pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu KYMRIA (DCI TISAGENLEUCEL) și YESCARTA (DCI AXICABTAGENUM CILOLEUCELUM)

și un **beneficiu insuficient** pentru linia a 3-a de tratament și ulterioare în cazul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari eligibili pentru terapie cu KYMRIA și YESCARTA.

Luând în considerare următoarele elemente pentru grupurile de pacienți pentru care Comisia de Transparență a acordat un beneficiu important:

- rata globală de răspuns de aproximativ 60% în studiul non-comparativ de fază II L-MIND care a inclus 80 de pacienți cu DLBCL recidivat sau refractar care au primit în principal unul sau două tratamente anterioare și nu erau eligibili pentru transplant autolog de celule stem hematopoietice, pe o perioadă de urmărire mediană de 17,3 luni,

- limitări ale comparațiilor indirecte efectuate care nu permit să se tragă concluzii cu privire la locul tafasitamabului în strategia terapeutică,

- absența datelor comparative directe și solide, în special în ceea ce privește durata răspunsului, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală în contextul unei boli grave care pune viața în pericol,

- lipsa evaluării calității vieții,

- și în ciuda nevoii medicale insuficient acoperite,

Comisia consideră că MINJUVI nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMRV) în gestionarea DLBCL recidivat sau refractar față de managementul actual.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA883 publicat pe site-ul NICE la data de 3 Mai 2023, tafasitamab în asociere cu lenalidomidă nu este recomandat pentru tratamentul limfomului difuz cu celule B mari recidivat sau refractar la adulții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

Comisia a luat această decizie ținând cont de următoarele considerente:

Pacienții cu limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem primesc de obicei tratament cu polatuzumab vedotin în asociere cu bendamustină și rituximab.

Dovezile clinice pentru medicamentul Minjuvi provin dintr-un studiu clinic cu un singur braț care nu a comparat direct tafasitamab în asociere cu lenalidomidă cu niciun alt tratament. Comitetul a considerat că rezultatele studiului au fost promițătoare deoarece arată că unii pacienți răspund la terapia cu tafasitamab în asociere cu lenalidomidă. Dovezile indirecte sugerează că progresia bolii se instalează mai lent la pacienții tratați cu tafasitamab în asociere cu lenalidomidă comparativ cu cei tratați cu polatuzumab vedotin în asociere cu rituximab și bendamustină. De asemenea datele sugerează că pacienții supraviețuiesc o perioadă mai lungă de timp. Dar, există o incertitudine cu privire la aceste rezultate, deoarece timpii de supraviețuire utilizați în modele de analiză pentru pacienții tratați cu polatuzumab vedotin în asociere cu rituximab și bendamustină nu reflectă timpii reali de supraviețuire din practica clinică, în comparație cu pacienții tratați cu bendamustină și rituximab. De asemenea, metodele utilizate pentru comparațiile indirecte nu sunt clare. Deși tafasitamab în asociere cu lenalidomidă îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament care prelungește viața, acest lucru se datorează faptului că pacienții care urmează tratament standard (polatuzumab vedotin în asociere cu rituximab și bendamustină) pentru limfomul difuz cu celule B mari recidivat sau refractar sunt susceptibili să trăiască în medie mai puțin de 2 ani. Toate estimările cost-eficacitate pentru terapia cu tafasitamab în asociere cu lenalidomidă sunt peste intervalul pe care NICE îl consideră în mod

normal a fi o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, terapia cu Minjuvi nu poate fi recomandată pentru utilizarea de rutină în cadrul NHS.

SMC - Scottish Medicines Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2522 publicat pe site-ul SMC la data de 7 Aprilie 2023, tafasitamab nu este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS pentru indicația de la punctul 1.9.

Comisia a luat această decizie ținând cont de următoarele aspecte:

În studiului deschis, fără braț de control, de fază II la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar care nu erau eligibili pentru transplantul autolog de celule stem, tratamentul cu tafasitamab în asociere cu lenalidomidă urmat de monoterapie cu tafasitamab a fost asociat cu o rată de răspuns obiectiv de 60%. Justificarea companiei, care a prezentat costul terapiei în raport cu beneficiile acesteia, nu a fost suficientă și în plus compania nu a prezentat o analiză clinică și economică suficient de solidă pentru a obține un aviz pozitiv din partea SMC.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Conform raportului de evaluare nr. G21-26/13.12.2021, beneficiul adițional al terapiei cu tafasitamab pentru indicația de la punctul 1.9 este considerat deja dovedit prin aprobarea medicamentului Minjuvi ca având statut de medicament orfan. IQWiG analizează dosarul companiei în ceea ce privește numărul pacienților din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 3 Martie 2022 referitoare la terapia cu tafasitamab pentru indicația de la punctul 1.9 prevede un **beneficiu suplimentar necuantificabil** deoarece baza de date științifice nu permite cuantificarea. Pentru a demonstra amploarea beneficiului suplimentar al tafasitamabului pentru tratamentul pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractar care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem, compania se bazează pe rezultatele studiului L-MIND, un studiu multicentric cu un singur braț, deci care nu prezintă date comparative față de un grup de control. Deoarece nu sunt disponibile date din studii comparative directe, compania farmaceutică prezintă comparații indirecte cu studiile de control extern (RE-MIND - studiu depus în cadrul procesului de aprobare, dar nu îl folosește pentru a obține un beneficiu suplimentar - și studiul RE-MIND2). Studiul RE-MIND a inclus pacienți cu DLBCL recidivat sau refractar care au fost tratați exclusiv cu lenalidomidă în monoterapie. Studiul RE-MIND2 a inclus pacienți cu DLBCL recidivat și refractar care au fost tratați cu terapie specifică care corespunde standardului de tratament general acceptat în Germania. În general, comparația indirectă dintre studiile L-MIND și RE-MIND2 este supusă unei incertitudini considerabile, prin urmare nu există date comparative adecvate pentru evaluarea tafasitamabului pentru tratamentul DLBCL recidivat sau refractar la adulții care nu sunt candidați pentru transplantul autolog de celule stem, nefiind posibilă cuantificarea beneficiului suplimentar pe baza datelor prezentate.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Tafasitamabul plus lenalidomida urmate de monoterapia cu tafasitamab au fost studiate în studiul L-MIND, un studiu multicentric cu un singur braț în regim deschis. Acest studiu a fost efectuat la pacienți adulți cu DLBCL recidivantă sau refractară după 1 până la 3 terapii sistemice anterioare pentru DLBCL, care la momentul studiului nu au fost candidați pentru chimioterapie cu doză ridicată urmată de ASCT sau care au refuzat ASCT. Una dintre terapiile sistemice anterioare a trebuit să includă o terapie țintită CD20. Studiul a exclus pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubina serică totală > 3 mg/dl) și pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 60 ml/min.), precum și pacienți cu antecedente sau dovezi ale unor boli cardiovasculare, SNC și/sau sistemice semnificative clinic. Pacienții cu antecedente cunoscute de genetică DLBCL „dublă/triplă” au fost, de asemenea, excluși la intrarea în studiu.

În primele trei cicluri, pacienților li s-a administrat tafasitamab 12 mg/kg prin perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, plus o doză de încărcare în ziua 4 a ciclului 1. Ulterior, tafasitamabul a fost administrat în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu până la progresia bolii. Înainte de primele trei perfuzii de tafasitamab, s-a administrat premedicație, inclusiv antipiretice, blocante ale receptorilor de histamină H1 și H2 și glucocorticosteroizi, cu 30 până la 120 de minute înainte de primele trei perfuzii cu tafasitamab.

Pacienții și-au autoadministrat 25 mg de lenalidomidă zilnic în zilele 1 până la 21 din fiecare ciclu de 28 de zile, până la 12 cicluri.

În total, 81 de pacienți au fost înrolați în studiul L-MIND. Vârsta mediană a fost de 72 de ani (interval între 47 și 86 de ani), 89% erau de rasă albă, iar 54% erau de sex masculin. Dintre cei 81 de pacienți, 74 (1,4%) aveau scor de performanță ECOG de 0 sau 1, iar 7 (8,6%) aveau scor ECOG de 2. Numărul median de terapii anterioare a fost doi (interval: 1 la 4), cu 40 de pacienți (49,4%) administrându-li-se o terapie anterioară și 35 de pacienți (43,2%) administrându-li-se 2 linii de tratament anterioare. Cinci pacienți (6,2%) au avut 3 linii de tratament anterioare și 1 (1,2%) a avut 4 linii anterioare de tratament. Toți pacienții au primit o terapie anterioară anti-CD20. Opt pacienți au avut un diagnostic de DLBCL transformat din limfom de grad scăzut. Cincisprezece pacienți (18,5%) aveau o boală refractară primară, 36 (44,4%) au fost refractari la ultima lor terapie anterioară, iar 34 (42,0%) au fost refractari la rituximab. Nouă pacienți (11,1%) au primit anterior ASCT. Motivele principale pentru pacienții care nu sunt candidați pentru ASCT au inclus vârsta (45,7%), refractarii la chimioterapia de salvare (23,5%), comorbidități (13,6%) și refuzul chimioterapiei cu doze mari/ASCT (16,0%).

Unui pacient i s-a administrat tafasitamab, dar nu și lenalidomidă. Restul de 80 de pacienți au luat cel puțin o doză de tafasitamab și lenalidomidă. Toți pacienții înrolați în studiul L-MIND aveau diagnosticul cu DLBCL pe baza patologiei locale. Cu toate acestea, conform evaluării patologiei la nivel central, 10 pacienți nu au putut fi clasificați drept DLBCL. Durata mediană a expunerii la tratament a fost de 9,2 luni (interval: 0,23, 54,67 luni). Douăzeci și doi (39,5%) pacienți au finalizat 12 cicluri de tafasitamab. Treizeci (37,0%) pacienți au finalizat 12 cicluri de lenalidomidă.

Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea a fost cel mai bun punct de răspuns obiectiv (RRO), definit ca proporția de subiecți cu răspuns complet și parțial, conform evaluării de către o comisie independentă de analiză (IRC). Alte criterii finale de evaluare privind eficacitatea au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresia bolii (SPF) și supraviețuirea generală (SG). Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 1.

Tabelul 1: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar, în cadrul studiului MOR208C203 (L-MIND)

Parametru de eficacitate	Tafasitamab + lenalidomidă (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 cut-off (analiză de 24 de luni)	30-OCT-2020 cut-off (analiză de 35 de luni)
Criteriu final principal de evaluare		
Cel mai bun nivel de răspuns obiectiv (conform IRC)		
Rata globală de răspuns, n (%) (Î 95%)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Rata de răspuns complet, n (%) (Î 95%)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Rata de răspuns parțial, n (%) (Î 95%)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Criteriu final de evaluare secundar		
Durata totală a răspunsului (completă + răspuns parțial) ^a		
Mediana, luni (Î 95%)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = intenția de a trata; NR = nerealizat; * Unui pacient i s-a administrat numai tafasitamab; Î: Intervalul de încredere binomial, folosind metoda Clopper Pearson; NR: nu a fost atins; ^a Estimări Kaplan-Meier

Supraviețuirea generală (SG) a fost un criteriu final de evaluare secundar în cadrul studiului. După o perioadă mediană de urmărire de 42,7 luni (Î 95%: 38,0; 47,2), SG mediană a fost de 31,6 luni (Î 95%: 18,3; nerealizat). Dintre cei opt pacienți care au avut DLBCL transformat din limfom anterior indolent, șapte pacienți au avut un răspuns obiectiv (trei pacienți RC, patru pacienți PR) și un pacient a avut o boală stabilă ca cel mai bun răspuns la tratamentul cu tafasitamab + lenalidomidă.

Vârstnici

În setul ITT, 36 din 81 de pacienți aveau vârsta ≤ 70 de ani și 45 din 81 de pacienți aveau vârsta > 70 de ani. Nu s-au observat diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea pentru pacienții ≤ 70 de ani față de pacienții cu vârsta > 70 de ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MINJUVI la toate subgrupele de copii și adolescenți în limfomul cu celule B mari difuze.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: infecții (73%), neutropenie (51%), astenie (40%), anemie (38%), diaree (36%), trombocitopenie (31%), tuse (26%), edem periferic (24%), pirexie (24%), scăderea apetitului alimentar (22%). Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecția (26%), incluzând pneumonia (7%) și neutropenia febrilă (6%). Întreruperea definitivă a tafasitamabului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 15% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care duc la întreruperea definitivă a tafasitamabului au fost infecții și infestări (5%), tulburări ale sistemului nervos (2,5%), și tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (2,5%). Frecvența modificării dozei sau a întreruperii din cauza reacțiilor adverse a fost de 65%. Cele mai frecvente reacții adverse care duc la întreruperea tratamentului cu tafasitamab au fost tulburările hematologice și limfatice (41%).

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și 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 acțiune 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) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
Total	70

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Minjuvi:

Doza recomandată de MINJUVI este de 12 mg per kg de greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă conform schemei următoare:

- Ciclu 1: perfuzie în ziua 1, 4, 8, 15 și 22 ale ciclului.

- Ciclurile 2 și 3: perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu.
- Ciclul 4 până la progresia bolii: perfuzie în ziua 1 și 15 din fiecare ciclu.

Fiecare ciclu are 28 zile.

În plus, pacienții trebuie să își autoadministreze capsule de lenalidomidă la doza inițială recomandată de 25 mg zilnic în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu. Doza inițială și dozarea ulterioară pot fi ajustate conform Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru lenalidomidă. MINJUVI plus lenalidomidă în asociere este administrat până la douăsprezece cicluri.

Tratamentul cu lenalidomidă trebuie oprit după maximum douăsprezece cicluri de terapie în asociere. Pacienții trebuie să continue administrarea perfuziilor de MINJUVI ca medicament unic în ziua 1 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Astfel, în primul an de tratament (13 cicluri), numărul de zile de tratament cu Minjuvi este de 33 (5 zile în primul ciclu, câte 4 zile în ciclurile 2 și 3, câte 2 zile în următoarele 10 cicluri).

Începând cu al doilea an de tratament, numărul de zile tratament cu Minjuvi este de 26 (13 cicluri x 2 administrări/ciclu).

Numărul de zile de tratament cu lenalidomidă în primul an de tratament este: 21 zile/ciclu x 12 cicluri = 252 zile/an.

Conform datelor disponibile pe site-ul Average height for men and women worldwide, greutatea medie a adulților bărbați din România este de 89,5 kg și a femeilor de 73,3 kg. Făcând o medie a celor două valori, obținem o valoare medie a greutății adultului din România de 81,4 kg.

Doza Minjuvi pentru un adult cu greutatea corporală de 81,4 kg: $81,4 \text{ kg} \times 12 \text{ mg/kg} = 976,8 \text{ mg}$ (5 flacoane).

Numărul de flacoane de Minjuvi necesare în primul an de tratament pentru un pacient cu greutatea corporală de 81,4 kg: 5 flacoane/adminstrare x 33 administrări = 165 flacoane.

CaNaMed: MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă conținând 200 mg tafasitamab, având un preț maximal cu TVA de 2885,29 RON (O.M.S. nr. 5994/2024 Publicat în M.Of. Nr. 280/31.03.2025).

Costul terapiei cu MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă/pacient 81,4 kg/în primul an de tratament: 165 flacoane x 2885,29 RON = 476.072,85 RON.

CaNaMed: Lenalidomidă STADA 25 mg capsule este condiționat în cutie cu blist. PVC- ACLAR/Al x 21 caps., având un preț maximal cu TVA de 1321,46 RON (preț/UT = 62.93 RON, O.M.S. nr. 5994/2024 Publicat în M.Of. Nr. 280/31.03.2025).

Costul terapiei cu Lenalidomidă STADA 25 mg capsule/pacient/în primul an de tratament: 252 x 62.93 RON = 15.858,36 RON.

Costul terapiei Minjuvi + Lenalidomida/pacient 81,4 kg/ în primul an de tratament= 476.072,85 RON + 15.858,36 RON= 491.931,21 RON.

Număr flacoane Minjuvi necesare/an, începând cu anul 2 de tratament pentru un pacient cu greutatea corporală de 81,4 kg: 5 flacoane/administrare x 26 administrări= 130 flacoane.

Costul terapiei cu MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă/pacient 81,4 kg/an, începând cu anul 2 de tratament: 130 flacoane x 2885,29 RON= 375.087,7 RON.

6. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TAFASITAMABUM și DC MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT)”, întrunește punctajul de **include condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, 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 asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, **P3: Programul național de oncologie**.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI TAFASITAMABUM și DC MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP MINJUVI, INN- tafasitamab
2. EPAR MINJUVI, INN- tafasitamab
3. Decizia 189 dec_130699_ro.pdf
4. Decizia 4612 dec_148542_ro.pdf
5. Minjuvi - Orphan Maintenance Assessment Report



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

6. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/minjuvi_30032022_avis_ct19553.pdf
7. NICE Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma
8. SMC tafasitamab-minjuvi-final-april-2023-for-website.pdf
9. IQWIG G21-26 - Tafasitamab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0
10. G-BA Tragende Gründe

Raport finalizat în data de: 15.04.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu