



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GLOFITAMAB

INDICAȚIA: *tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

14.09.2023

Număr dosar

28689

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: GLOFITAMAB

1.2. 1. DC: Columvi 2,5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă,

1.2. 2. DC: Columvi 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă,

1.3. Cod ATC: L01FX28

1.4. Data eliberării APP: 07.07.2023

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	<i>concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	
Concentrație	2,5 mg	10 mg
Calea de administrare	Perfuzie i.v.	
Marime ambalaj	Cutie cu un flacon de 6 ml cu 2,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie cu un flacon de 15 ml cu 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Prețuri avizate de Ministerul Sănătății conform notei nr. AR15314/23.08.2023, pentru:

	<i>Columvi 2,5 mg</i>	<i>Columvi 10 mg</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4501,70 lei	17783,35 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4501,70 lei	17783,35 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Columvi [1]:

<i>Indicație terapeutică</i>	<i>Doza recomandată</i>	<i>Durata medie a tratamentului</i>
Columvi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică.	Columvi trebuie inițiat conform unei scheme de administrare în doze crescute progresiv (destinate reducerii riscului de apariție a SEC) până la doza recomandată de 30 mg. <i>Schema de administrare a Columvi este prezentată în tabelul de mai jos.</i>	Tratamentul cu Columvi este recomandat pentru maximum 12 cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicităților netratabile. Fiecare ciclu are 21 de zile.

Tabelul nr. 1. Schema de administrare a Columvi în doze crescute progresiv la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar

Ciclu de tratament, ziua		Doza de Columvi	Durata perfuziei
Ciclu 1 (tratamentul anterior și dozele progresive)	Ziua 1	Tratament anterior cu obinutuzumab ¹	
	Ziua 8	2,5 mg	4 ore ²
	Ziua 15	10 mg	
Ciclu 2	Ziua 1	30 mg	
Ciclurile 3-12	Ziua 1	30 mg	2 ore ³

¹ Consultați secțiunea "Tratament anterior cu obinutuzumab" de mai sus.

² În cazurile de apariție a SEC la administrarea dozei anterioare de Columvi, durata perfuziei poate fi prelungită până la 8 ore (vezi pct. 4.4).

³ La decizia medicului responsabil de tratament, dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată. Dacă pacientul a prezentat SEC la administrarea dozei anterioare, durata perfuziei se va menține la 4 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta 65 de ani și peste.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valori ale bilirubinei > limita superioară a valorilor normale [LSVN] până la $\leq 1,5 \times$ LSVN sau valori ale aspartattransaminazei [AST] > LSVN). Columvi nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr de 30 până la < 90 ml/minut). Columvi nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Columvi la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA LIMFOM DIFUZ CU CELULE B MARI (DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, DLBCL)

Limfomul difuz cu celule B mari este cel mai frecvent subtip de limfom non-Hodgkin la adulți, caracterizat printr-o vârstă medie de prezentare în a șasea decadă de viață (dar, de asemenea, rareori la adolescenți și copii) cu prezentarea inițială de mase unice sau multiple cu creștere rapidă (care pot fi sau nu dureroase) în locurile ganglionare sau extranodale (cum ar fi tiroida, pielea, sân, tractul gastro-intestinal, testiculele, oasele sau creier) însoțite de următoarele simptome: febră, transpirații nocturne și scădere în greutate. DLBCL are o evoluție agresivă, vârstnicii având un prognostic mai prost decât pacienții mai tineri, iar recăderile fiind frecvente.

Limfomul non-Hodgkin este cea mai frecventă afecțiune hematologică malignă, cu un număr estimat de 77240 de cazuri noi în SUA în 2020[2]. DLBCL, cel mai frecvent subtip de LNH, reprezintă 30%-40% din cazuri. DLBCL în sine cuprinde un grup eterogen de entități distincte din punct de vedere biologic care au ca rezultat proliferarea clonală a unei celule B maligne germinale sau post-germinale. Boala este de obicei agresivă, iar diagnosticul se face de obicei prin biopsia unui ganglion limfatic suspect sau a unei tumori extraganglionare în care arhitectura normală este înlocuită cu foi de celule mari care colorează pozitiv pentru antigenele celulelor pan-B, cum ar fi CD20 și CD79a[2].



În ciuda îmbunătățirilor generale ale rezultatelor limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL), aproximativ o treime dintre pacienți vor dezvolta boală recidivă/refractară care rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Perspective noi din analizele expresiei genelor ne-au sporit înțelegerea rezistenței la chimioterapie și au dat ținte raționale pentru intervenția terapeutică atât pentru a preveni, cât și a trata DLBCL recidivat/refractar. Abordarea clinică a DLBCL recidivat/refractar ar trebui să includă terapia cu doze mari și transplantul autolog de celule stem (HD-ASCT) cu intenție curativă la pacienții fără comorbidități. În ciuda îmbunătățirilor generale ale rezultatelor limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL), aproximativ o treime dintre pacienți vor dezvolta boală recidivă/refractară care rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Perspective noi din analizele expresiei genelor ne-au sporit înțelegerea rezistenței la chimioterapie și au dat ținte raționale pentru intervenția terapeutică atât pentru a preveni, cât și a trata DLBCL recidivat/refractar. Abordarea clinică a DLBCL recidivat/refractar ar trebui să includă terapia cu doze mari și transplantul autolog de celule stem (HD-ASCT) cu intenție curativă la pacienții fără comorbidități[3].

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Columvi a fost desemnat „medicament orfan” pentru tratamentul limfomului difuz cu celule B mari în Uniunea Europeană la 15 octombrie 2021 (EU/3/21/2497). Comitetul a fost de acord că limfomul difuz cu celule B mari, este o afecțiune distinctă și îndeplinește criteriile pentru desemnarea medicamentului orfan. La momentul depunerii cererii s-a estimat că limfomului difuz cu celule B mari afectează aproximativ 4 din 10.000 de persoane Uniunea Europeană.

La 26 aprilie 2023, Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat un aviz pozitiv, recomandând acordarea unei autorizații condiționate de introducere pe piață pentru glofitamab pentru tratamentul în limfomului difuz cu celule B mari [4].

Dezvoltarea clinică a glofitamabului, ca monoterapie și în combinație cu alți agenți pentru tratamentul limfoamelor non-Hodgkin, continuă la nivel mondial.

4. LOCUL COLUMVI ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU LIMFOM DIFUZ CU CELULE B MARI (DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, DLBCL) RECIDIVAT SAU REFRACTAR

Glofitamab (Columvi®) este un anticorp monoclonal bispecific care implică celulele T, dezvoltat de Roche pentru tratamentul limfoamelor non-Hodgkin cu celule B, inclusiv limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) [5, 6]. Ca anticorp bispecific CD20 × CD3, glofitamabul leagă simultan CD20 exprimat pe suprafața celulelor B și CD3 în complexul receptor al celulelor T exprimat pe suprafața celulelor T [5]. Prin acest proces de legare simultană, glofitamabul este conceput pentru a redirecționa celulele T existente ale pacientului pentru a viza și ucide celulele B maligne în limfoamele non-Hodgkin cu celule B.



Glofitamabul acționează în tratamentul limfoamelor non-Hodgkin cu celule B prin promovarea lizei mediată de celulele T a celulelor B care exprimă CD20 [5]. Glofitamabul se leagă simultan bivalent la CD20 pe celulele B și monovalent la CD3 pe celulele T conducând la formarea unei sinapse imunologice între celulele B care exprimă CD20 și celulele T care exprimă CD3. Formarea sinapsei imunologice duce la activarea și proliferarea celulelor T [5]. Pe lângă inducerea expansiunii populațiilor preexistente de celule T rezidente intra-tumorale, un studiu preclinic a arătat că glofitamabul promovează, de asemenea, recrutarea celulelor T din sângele periferic [6]. De asemenea, s-a demonstrat că tratamentul cu glofitamab are ca rezultat o inducere trecătoare și dependentă de doză a citokinelor proinflamatorii (inclusiv interferon- γ , IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, IL-15 și IL-17) [7].

Eficacitatea și siguranța clinică

Studiul NP30179 - Studiu clinic deschis, multicentric, cu mai multe cohorte (*NP30179*), pentru evaluarea Columvi la pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar[1].

În cohorta cu un singur braț a pacienților cu DLBCL tratat în monoterapie (n=108), o cerință preliminară pentru pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar a fost tratamentul anterior cu cel puțin două terapii sistemice, printre care un anticorp monoclonal anti-CD20 și o antraciclina. Pacienții cu limfom folicular de gradul 3b și transformare Richteriană nu au fost eligibili. S-a preconizat ca pacienții să prezinte DLBCL cu marker CD20 pozitiv, dar eligibilitatea biomarkerilor nu a fost o cerință pentru includere[1].

Au fost excluși din studiu pacienții cu status de performanță 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, disfuncție renală (ClCr <50 ml/minut și nivel crescut al creatininei serice), boli autoimune active necesitând terapie cu imunosupresoare, infecții active (mai precis, infecție activă cronică cu EBV, hepatită C acută sau cronică, hepatită B, infecție 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 efectuat anterior, transplant de organ anterior sau valori ale transaminazelor hepatice $\geq 3 \times$ LSVN[1].

Toți pacienții au fost tratați anterior cu obinutuzumab în ziua 1 a ciclului 1. Pacienților li s-a administrat Columvi în doză de 2,5 mg în ziua 8 a ciclului 1, în doză de 10 mg în ziua 15 a ciclului 1 și în doză de 30 mg în ziua 1 a ciclului 2, conform schemei de administrare în doze crescute progresiv. Pacienții au continuat să primească doza de 30 mg de Columvi în ziua 1 a ciclurilor 3-12. Durata fiecărui ciclu a fost de 21 de zile. Pacienții au primit un număr median de 5 cicluri de tratament cu Columvi (interval: 1-13 cicluri), o proporție de 34,7% urmând 8 sau mai multe cicluri de tratament, iar 25,7%, 12 cicluri de tratament cu Columvi[1].

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârsta mediană de 66 ani (interval: 21-90 ani), 53,7% dintre participanți având vârsta de 65 ani sau peste și 15,7% având vârsta de 75 ani sau peste; 69,4% au fost de sex masculin; 74,1% de rasă caucaziană, 5,6% de rasă mongoloidă și 0,9% de rasă negroidă sau afro-americieni;



5,6% au fost hispanici sau Latino; iar statusul de performanță ECOG a fost 0 (46,3%) sau 1 (52,8%). Pacienții prezentau, în majoritate (71,3%), DLBCL nespecificat altfel, 7,4% aveau DLBCL transformat din limfom folicular, 8,3% aveau limfom cu celule B de grad înalt (high grade B-cell lymphoma, HGBCL) sau alt tip histologic evoluat din limfomul folicular, 7,4% aveau HGBCL, iar 5,6% prezentau limfom mediastinal primar cu celule B (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL). Numărul median al liniilor anterioare de tratament a fost 3 (interval: 2-7), 39,8% dintre pacienți primind 2 linii anterioare și 60,2%, 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. Toți pacienții au fost tratați anterior cu chimioterapie (toți pacienții au primit terapie cu agenți alchilanți și 98,1% au primit terapie pe bază de antraciclina) și tuturor pacienților li se administraseră anterior anticorpi monoclonali anti-CD20; 35,2% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu terapie CAR T și la 16,7% dintre pacienți se efectuase anterior transplant autolog de celule stem. Pacienții au prezentat în majoritate (89,8%) boală refractară la tratament, 60,2% dintre pacienți au avut boală refractară la tratamentul inițial și 83,3% dintre pacienți au avut boală refractară la ultima terapie administrată anterior[1].

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns complet (RC), determinată de o comisie de evaluare independentă (independent review committee, IRC) pe baza criteriilor Lugano din 2014. Durata mediană totală a urmăririi a fost de 15 luni (interval: 0 - 21 luni). Parametrii secundari de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns general (RRG), durata răspunsului (DR), durata răspunsului complet (DRC) și timpul până la primul răspuns complet (TPRC), conform evaluării de către IRC[1].

Perioada mediană de urmărire pentru DR a fost de 12,8 luni (interval: 0 - 20 luni).

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul din România al deținătorului de autorizației de punere pe piață, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI GLOFITAMAB și DC COLUMVI 2,5 mg și 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică *"tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică"* conform criteriilor de evaluare corespunzătoare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar *"Autorizația de folosire în tratamente de ultimă instanță în România nr. 57/23.12.2022*, pentru medicamentul supus evaluării pentru indicația mai sus menționată;

Locurile desemnate pentru utilizarea medicatiei de *compassionate use* pentru un lot de 30 de pacienți, înscrise în *Autorizația de folosire în tratamente de ultimă instanță nr. 57/23.12.2022* sunt: Institutul Clinic Fundeni București, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță", Cluj Napoca, Institutul Regional de Oncologie Iasi, Spitalul Judetean de Urgenta Dr. Constantin Opris Baia Mare și Spitalul Clinic Coltea Bucuresti.



6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>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 afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> 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>	10
TOTAL PUNCTAJ	80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI GLOFITAMAB și DC COLUMVI 2,5 mg și 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația: “*pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică*”, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI GLOFITAMAB și DC COLUMVI 2,5 mg și 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația: “*pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică*”

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency**. Summary of Product Characteristics Columvi 2.5 mg, 10 mg, concentrate for solution for infusion, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/anx_159530_ro.pdf, accesat noi. 2023];
2. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A**. Statistica cancerului, 2020 . CA Cancer J Clin . 2020; 70 (1): 7–30;
3. **Jonathan W. Friedberg, Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Hematologie Am Soc Hematol Educ Program (2011) 2011 (1): 498–505.** <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.498>;



4. **European Medicines Agency.** Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 24 - 26 April 2023 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-24-26-april-2023>, accesat noi. 2023;

5. **Roche Canada.** "COLUMVI (Glofitamab for Injection) Receives Health Canada Authorization with Conditions for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma," 25 Mar 2023. <https://www.rochecanada.com/en/media/roche-canada-news/COLUMVI-Glofitamab-for-Injection-Receives-Health-Canada-Authorization.html>, accesat noi. 2023;

6. **Cremasco F, Menietti E, Speziale D, et al.** Cross-linking of T cell to B cell lymphoma by the T cell bispecific antibody CD20-TCB induces IFN γ /CXCL10-dependent peripheral T cell recruitment in humanized murine model. PLoS ONE. 2021;16(1):e0241091. doi: 10.1371/journal.pone.0241091;

7. **Bröske AE, Korfi K, Belousov A, et al.** Pharmacodynamics and molecular correlates of response to glofitamab in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2022;6(3):1025–1037. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005954;

8. **Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al.** Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(24):2220–2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913;

9. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac";

10. **Orphanet** - The portal for rare diseases and orphan drugs - Diffuse large B-cell lymphoma, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, accesat noi. 2023;

Raport finalizat în data de: 14.11.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu