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: BRENTUXIMAB VEDOTIN

INDICAȚIE: ***în asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) este indicat pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior***

Data depunerii dosarului	**09.03.2021**
Numărul dosarului	**5147**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional

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: Brentuximab Vedotin

1.2. DC: Adcetris 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC12

1.4. Data eliberării APP: 25.11.2012

1.5. Deținătorul APP: Takeda Pharma A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluţie perfuzabilă
Concentraţie	50 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon de 50mg pulbere concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 (1)

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	14275,84 lei
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP : Adcetris 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (2)

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
ADCETRIS în asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) este indicat pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior	Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri. Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere. Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienții cu LACMs netratat anterior.	Durata medie a tratamentului nu este menționată. Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi cu Adcetris până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Informații suplimentare din RCP Adcetris:

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală: *Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Nu există experiență din studii clinice cu utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie la pacienți cu insuficiență renală la care valoarea creatininei serice este ≥ 2,0 mg/dl și/sau clearance-ul creatininei sau clearance-ul calculat al creatininei este ≤ 40 ml/minut. Utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă.*

Insuficiență hepatică: *Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară este 0,9 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Nu există experiență din studii clinice cu utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie la pacienți cu insuficiență hepatică la care valoarea bilirubinei totale este > 1,5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (exceptând cazul în care este cauzată de sindromul Gilbert) sau valoarea aspartataminotransferazei (AST) sau a alaninaminotransferazei (ALT) este > 3 ori LSVN sau > 5 ori 6 LSVN dacă creșterea poate fi atribuită în mod justificat prezenței LH la nivel hepatic. Utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.*

Vârstnici*: Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională și a profilului de siguranță la pacienţii vârstnici, care sunt în concordanță cu cele observate la pacienții adulți, recomandările de doze pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani şi peste sunt aceleași cu cele pentru adulți.*

Copii şi adolescenţi: *Siguranţa şi eficacitatea la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.*

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 01.08.2021, medicamentul cu DCI Brentuximab Vedotin este inclus în programul P3: Programul naţional de oncologie, din cadrul Secţiunii C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*,, parte a Sublistei C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%*,,. Medicamentul este poziționat la poziția nr. 87 cu adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi care pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.(3)

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI Brentuximab vedotin este următorul (4):

,, Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAŢII TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:

• după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau

• după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puţin 1 tratament sistemic anterior.

II. DIAGNOSTIC:

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

• În Limfomul Hodgkin clasic, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.

Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice şi de laborator obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:

- computer tomografie al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);

- tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi şi ca stadializare (în funcţie de accesibilitate)

- datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;

- hemograma, proteina C reactiva, fosfataza alcalină serică, lactat dehidrogenază, enzimele hepatice şi albumina, sunt obligatorii;

- testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II - III, grad de recomandare A);

- stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);

- testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;

- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

• Diagnosticul LACMs trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

• Pentru diagnosticul şi clasificarea PLC (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

III. CRITERII DE INCLUDERE:

• Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)

• Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar,

- după TCSA (transplant de celule stem autologe),

- după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament

• Pacienţi adulţi cu Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:

- pacienţii care nu au obţinut remisiunea completă după terapia de prima linie

- pacienţii care au recăzut sub 12 luni de la obţinerea răspunsului complet la terapia de prima linie

- pacienţii care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).

• Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)

• Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puţin 1 tratament sistemic anterior

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;

- administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară

V. TRATAMENT:

DOZE:

• LH netratat anterior

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] şi dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creştere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toţi pacienţii cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

• LH recidivat sau refractar

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.

- Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.

• LH cu risc de recidivă sau progresie

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Tratamentul cu ADCETRIS trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

• LACMs recidivat sau refractar

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.

• LCCT

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.

- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să între 100 kg.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

*• Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:*

- se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm3; < LIN -1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 -1,0 x 109/l);

- se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0 - 0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.

• LIN = limita inferioară a valorilor normalului

*• **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:*

- se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);

- se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);

- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

DURATA TRATAMENTULUI:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

*- La pacienţii cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.*

- Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

- La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.

- Pacienţilor cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

*- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia **leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP)** ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.*

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

- Monitorizarea funcţiei pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opţiunea de a menţine doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării şi până la îmbunătăţirea simptomelor.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.

- Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală

- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)

- Monitorizarea funcţiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.

- Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporală crescut.

- Atenţie în cazul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;

- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.

- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

***OPRIREA TRATAMENTULUI** cu Brentuximab vedotin:*

*- **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;*

*- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicităţii majore** sau **progresiei de boală** (lipsă răspuns);*

***VI. PRESCRIPTORI:** Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Crearea adresabilităţii pentru pacienţi

Conform OMS 861/2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament

pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situaţia descrisa la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.

Aplicantul a solicitat evaluarea tehnică a DCI Brentuximab vedotin în asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) indicat pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior prin aplicarea criteriilor de adăugare în Listă.

Limfomul malign cu celule mari anaplazice (LACMs), reprezintă o formă rară (aprox. 3% dintre Limfoamele Non-Hodgkidiene ale adultului), particulară de limfom Non-Hodgkin, caracterizat prin heterogenitatea sub aspect histopatologic, fenotipic, citogenetic, clinic și evolutiv.

În 1982, U Schwab și colaboratorii descoperă o nouă moleculă, denumită Ki-1 (desemnată ulterior cu indicativul CD30) și considerată inițial ca specifică pentru LH. Trei ani mai târziu, H Stein observă delimitarea (în urma testării sistematice a CD30) a unui grup de limfoame Non Hodgkin, pentru care propune denumirea de “Limfom malign cu celule mari anaplazice CD30) pozitiv”. H Stein remarcă faptul că multe dintre cazurile de LACM erau anterior diagnosticate ca și histocitoze maligne (sau considerate ca proliferari nonlinfoide). (5)

Clasificarea WHO recunoaște 2 categorii distincte de LACM sistemic, respectiv cutanat (nu însă și LACM-Hodgkin-like).

Brentuximab vedotin este un conjugat anticorp-medicament care cuprinde un anticorp monoclonal direcționat impotriva CD30 (anticorp recombinant himeric din clasa imunoglobulinei G1 [IgG1], produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc) care este legat covalent de agentul antimicrotubular monometil auristatin E. (7)

Brentuximab vedotin a fost aprobat inițial în SUA în 2011 [2] pe baza rezultatelor a două studii pivot de fază 2 în limfomul Hodgkin (HL) recidivant / refractar (R / R) [5] și limfomul anaplastic sistemic cu celule mari (sALCL). (9)

În ambele studii, brentuximab vedotin a fost asociat cu rate ridicate de răspuns și supraviețuire promițătoare fără progresie (PFS) și supraviețuire generală (OS), împreună cu un număr a unor semnale importante de siguranță, inclusiv neuropatie periferică, infecții, neutropenie și reacții la perfuzie (3-9).

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS au fost evaluate în cadrul unui studiu (SGN35-014) multicentric, randomizat, regim dublu orb, dublu-orb cu mascarea formei terapeutice, controlat activ, efectuat la 452 de pacienți cu PTCL CD30+ netratat anterior în asociere cu ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P] [CHP]. Pentru înrolare, studiul avea drept cerință prezența expresiei CD30 ≥ 10% pe baza evaluărilor de imunohistochimie. Au fost incluși numai pacienții cu PTCL CD30+ care erau eligibili pentru o schemă de tratament cu ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H], vincristină [O] și prednison [P] (CHOP). Tratamentul asociat cu ADCETRIS + CHP nu a fost studiat la toate subtipurile de PTCL. Dintre cei 452 de pacienți, 226 de pacienți au fost randomizaţi la tratamentul cu ADCETRIS + CHP și 226 de pacienți au fost randomizaţi la tratamentul cu CHOP. Randomizarea a fost stratificată prin LACMs ALK-pozitiv comparativ cu toate celelalte subtipuri, și prin scorul Indicelui internațional de prognostic (IPI). Pacienții

au fost tratați în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile pentru 6-8 cicluri cu Adcetris administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute + CHP. Numărul mediu de cicluri administrate a fost de 6 (interval: 1-8 cicluri); la 70% dintre pacienți li s-au administrat 6 cicluri de tratament, și la 18% li s-au administrat 8 cicluri de tratament.

Criteriul final principal de evaluare în cadrul studiului SGN35-014 a fost SFP conform IRF, definit ca timpul de la randomizare până la prima documentare a evoluției bolii, a fost primul eveniment apărut dintre următoarele: deces din orice cauză, sau administrarea ulterioară de chimioterapie antineoplazică pentru tratarea bolii reziduale sau progresive. Administrarea radioterapiei de consolidare după tratament, a chimioterapiei după tratament în scopul mobilizării celulelor stem din sângele periferic, transplantul autolog sau alogen de consolidare a celulelor stem autologe sau alogene nu au fost luate în considerare ca evoluție a bolii sau ca începere a unei noi terapii antineoplazice. Criteriile finale secundare esențiale includ SFP conform IRF la pacienți cu LACMs confirmat la nivel central, rata RC conform IRF după terminarea tratamentului de studiu, SG și RRO conform IRF după terminarea tratamentului de studiu, care au fost testate printr-o procedură de testare de secvență fixă în urma semnificației științifice a SFP conform IRF. Criteriul principal final de evaluare și criteriile finale secundare esențiale, protejat alfa, care au fost evaluate ierarhic, au fost îndeplinite. SFP-ul mediu conform IRF pentru populaţia ITT a fost de 48,2 luni în grupul ADCETRIS + CHP față de 20,8 luni în grupul CHOP. Raportul de risc stratificat a fost de 0,71 (IÎ 95%: 0,54; 0,93, p = 0,011), ceea ce indică o reducere cu 29% a riscului de evenimente aferente SFP pentru ADCETRIS + CHP în comparație cu CHOP. Pentru supravieţuirea globală, raportul de risc stratificat a fost 0,66 (IÎ 95%: 0,46; 0,95, p = 0,024), o reducere cu 34% a riscului de evenimente SG pentru ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP. SFP conform IRF la pacienţii cu LACMs confirmat la nivel central a fost un criteriu final secundar esenţial prespecificat. SFP medie conform IRF a fost de 55,7 luni pentru grupul ADCETRIS + CHP comparativ cu 54,2 luni pentru grupul CHOP. Raportul de risc stratificat a fost 0,59 (IÎ 95%: 0,42; 0,84), compatibil cu o reducere de 41%, semnificativă din punct de vedere statistic, a riscului de evenimente SFP pentru ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP (valoarea p = 0,003). Analizele pe subgrupe au fost efectuate la pacienţii cu LACMs diagnosticat la nivel local. Pentru supravieţuirea globală, raportul de risc stratificat a fost 0,54 (IÎ 95%: 0,34; 0,87), o reducere cu 46% a riscului de evenimente SG pentru ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP. La finalul tratamentului, rata RC conform evaluării IRF a fost 71,0% la pacienţii din grupul ADCETRIS+CHP comparativ cu 53,2% la pacienţii din grupul CHOP, cu o diferenţă de 17,7% (IÎ 95%: 7,2%; 28,3%). La finalul tratamentului, rata RRO conform evaluării IRF a fost 87,7% la pacienţii din grupul ADCETRIS + CHP comparativ cu 70,8% la pacienţii din grupul CHOP, cu o diferenţă de 16,9% (IÎ 95%: 8,1%; 25,7%). În cadrul subgrupului de pacienţi cu ALK+ LACMs şi ALK- LACMs, raportul de risc stratificat pentru SFP conform IRF a fost 0,29 (IÎ 95%: 0,11; 0,79) şi 0,65 (IÎ 95%: 0,44; 0,95), respectiv. (2, 10)

2.2. Dovada compensării în statele membre ale UE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Brentuximab vedotin indicat *în asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior* este rambursat în **19** statele membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr. 564/499/2021, medicamentul cu **DCI Brentuximab vedotin** indicat *în asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior* întrunește criteriile de adăugare 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.* [11]

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Brentuximab vedotin cu adăugarea segmentului populațional menționat si anume pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior.

Bibliografie:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021 ;

2. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Adcetris 50 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201214149836/anx_149836_ro.pdf, accesat septembrie 2021;

3. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 796/28.07.2021 Publicată în M.Of. Nr. 741/29.07.2021;*

4. ORDIN) emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 564 din 4 mai 2021 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 4 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de*

sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora. Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 1.667/813/2021 Publicat în M.Of. Nr. 840 bis/02.09.2021;

5. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183–9;

6. Stein H, Gerdes J, Schwab U și colab . Identificarea celulelor Hodgkin și Stemberg-stuf ca un tip unic de celule derivate dintr-o populație de celule mici nou detectate. Int J Cancer 1982; 30 : 445–59;

7. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T,et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012;30(18):2190–6;

8. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12):1562–6;

9. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma.Blood. 2017;130(25):2709–17;

10. Richardson NC, Kasamon YL, Chen H, de Claro RA, Ye J, Blumenthal GM, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval Summary: Brentuximab Vedotin in First-Line Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. Oncologist. 2019 May;24(5):e180-e187. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0098. Epub 2019 Mar 26.PMID: 30914464;

11. ORDIN Nr. 861) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

Raport finalizat în data : 20.09.2021

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