



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ Stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă (BrECADD)

Data depunerii dosarului

08.12.2025

Numărul dosarului

88307

Adăugare prin includerea unei scheme terapeutice alternative de primă linie și a unui segment populațional suplimentar în cadrul indicației compensate pentru tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ netratat anterior



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

1.2. DC: ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FX05

1.4 Data eliberării APP: 25 octombrie 2012

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	<i>pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrație	<i>50 mg/flacon</i>
Calea de administrare	<i>perfuzie intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie x 1 flacon x 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>

1.8. Preț aprobat conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat la data de 16.02.2026

Mărimea ambalajului	<i>cutie x 1 flacon x 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrație	<i>50 mg/flacon</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	<i>13147,36</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	<i>13147,36</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu LH CD30+ Stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă (BrECADD).

Doze și mod de administrare

ADCETRIS trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

LH netratat anterior

BrECADD

Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (etoposidă (E), ciclofosamidă (C), doxorubicină (A), dacarbazină (D), dexametazonă (D) [BrECADD]) este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de până la 6 cicluri.

Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) trebuie administrată începând din ziua 5 a fiecărui ciclu la toți pacienții adulți cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat. Se recomandă pretratamentul cu dexametazonă timp de 4 zile înainte de primul ciclu de chimioterapie la pacienții cu vârsta > 40 ani sau la latitudinea medicului. Profilaxia cu un antibiotic trebuie administrată de 3 ori pe săptămână pe toată perioada chimioterapiei.

Consultați Tabelul 1 pentru recomandările de doze pentru medicamentele de chimioterapie administrate în asociere cu ADCETRIS la pacienții cu LH netratat anterior.

Tabelul 1: Doza inițială și niveluri de reducere a dozei pentru schema de tratament cu BrECADD

Nivelul dozei	ciclofosfamidă (C)	doxorubicină (A)	etoposidă (E)	dacarbazină (D)	dexametazonă (D)
4 (doza inițială)	1 250 mg/m ²	40 mg/m ²	150 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
3	1 100 mg/m ²	40 mg/m ²	125 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
2	950 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
1	800 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
Valoarea inițială (cea mai mică doză)	650 mg/m ²	35 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Tratament administrat în asociere

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 $\geq 2,0$ 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.

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează ADCETRIS în asociere cu AVD este 0,9 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 2 săptămâni. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează ADCETRIS în asociere cu CHP este 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de 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 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.

Monoterapie



Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse.

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse.

Vârstnici

Recomandările de doze pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt aceleași cu cele pentru adulți. Siguranța și eficacitatea ADCETRIS ca parte a schemei de administrare BrECADD la pacienți cu vârsta de 60 ani și peste nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADCETRIS la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 din RCP, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Doza recomandată de ADCETRIS se administrează prin perfuzie timp de 30 de minute. ADCETRIS nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. ADCETRIS trebuie administrat printr-o linie intravenoasă specifică și nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Takeda Pharmaceuticals SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul inovativ cu DCI Brentuximab Vedotin, denumire comercială ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, în indicația terapeutică:

„ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, stadiul III sau stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină și dexametazonă (BrECADD).”

Cererea a fost formulată în conformitate cu criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Solicitarea se încadrează în categoria „adăugare”, conform art. 1 lit. n) din Anexa nr. 1 la O.M.S. nr. 861/2014, prin includerea unei scheme terapeutice alternative de primă linie și a unui segment populațional suplimentar (stadiul IIB cu factori de risc), în cadrul indicației deja compensate pentru tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ netratat anterior, fără modificarea succesiunii liniilor de tratament.



1. CREAREA ADRESABILĂȚII PENTRU PACIENȚI

Limfomul reprezintă un termen general pentru un grup de tipuri de cancer care își au originea în sistemul limfatic și afectează un tip de leucocite numite limfocite. Există două categorii majore de limfom: limfomul Hodgkin (HL) și limfomul non-Hodgkin. Limfomul Hodgkin se distinge de alte tipuri de limfom prin prezența unui tip caracteristic de celulă, cunoscută sub numele de celula Reed-Sternberg, prezentă în ganglionii limfatici. Celulele Reed-Sternberg au de obicei o proteină specială la suprafața lor numită CD30, care este un marker cheie al HL. CD30 este prezent în aproximativ 95% din toate cazurile de limfom Hodgkin.

Incidența în Europa este de ~ 2,4 cazuri la 100.000 de persoane. HL demonstrează o distribuție bimodală pe vârste, primul vârf apărând la aproximativ 20-30 de ani și un al doilea vârf la pacienții cu vârsta > 65 de ani. În Europa, GLOBOCAN estimează că în 2022 au fost diagnosticate 19.723 de cazuri noi de HL și au avut loc 3.796 de decese legate de HL (la toate vârstele), cu o prevalență la 5 ani de 79.763 de cazuri la adulți.

Pacienții diagnosticați cu LHC în stadiul III/IV sunt de obicei tratați cu 6 până la 8 cicluri de ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină și dacarbazină), unii medici adăugând radioterapie consolidativă limitată în cazul afectării mediastinale masive. În efortul de a îmbunătăți controlul bolii în prima linie la pacienții cu LHc avansat, au fost dezvoltate scheme de chimioterapie multiagent mai agresive, cum ar fi versiunile cu doze standard și cu doze crescute ale BEACOPP (bleomicină, etopozidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazine și prednison).

Datele agregate susțin concluzia că aceste scheme de tratament mai agresive oferă un control inițial mai bun al bolii. Cu toate acestea, aceste studii nu demonstrează un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea globală (OS) pentru schemele BEACOPP, care sunt, de asemenea, asociate cu rate mai mari de toxicitate acut, cum ar fi neutropenia febrilă și morbidități pe termen lung, inclusiv infertilitate și malignități secundare. Mai mult, mortalitatea legată de tratament pentru BEACOPP este inacceptabil de mare la pacienții cu vârsta de 60 de ani și peste.

Tratamentele disponibile în România în regim compensat

Conform protocolului terapeutic CNAS corespunzător poziției nr. 142, cod L01XC12, în România este disponibil în regim rambursat brentuximab vedotin în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD) pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin CD30+ stadiul III sau IV, netratat anterior.

De asemenea, brentuximab vedotin este rambursat în indicațiile de consolidare post-transplant autolog de celule stem la pacienții cu risc crescut de recidivă sau progresie, precum și în formele recidivate sau refractare după TCSA sau după cel puțin două linii anterioare de tratament, atunci când TCSA sau chimioterapia combinată nu reprezintă o opțiune terapeutică.

Schemele standard de chimioterapie ABVD și BEACOPP escaladat rămân disponibile conform practicii clinice curente, iar inhibitorii PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) sunt rambursați exclusiv în context de recădere sau refractaritate, conform protocoalelor CNAS specifice.

În acest context, solicitarea de evaluare pentru includerea schemei brentuximab vedotin în asociere cu BrECADD în prima linie de tratament la pacienții adulți cu LH CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, stadiul III sau IV, netratat anterior, are ca obiect extinderea opțiunilor terapeutice rambursate prin introducerea unei scheme de imunochimioterapie alternative la regimul BV-AVD deja compensat în stadiile III–IV și prin includerea stadiului IIB cu factori de risc, categorie care în prezent nu beneficiază de imunochimioterapie rambursată în prima linie.

Studiul HD 21

Studiul HD21 este un studiu de fază 3, randomizat, multicentric, prospectiv, deschis, sponsorizat de German Hodgkin Study Group (GHSg) și susținut de Takeda, conceput pentru a evalua ADCETRIS în combinație cu etopozidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină și dexametazonă (BrECADD) în comparație cu un tratament standard – doze crescute de bleomicină, etopozidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină, prednison (eBEACOPP) – la pacienți cu limfom Hodgkin clasic în stadiul IIB/III/IV diagnosticat recent. Pacienții înrolați aveau o vârstă ≤ 60 ani, ECOG 0-2, HIV negativ și absența unor boli concomitente care ar împiedica tratamentul conform protocolului.

Dintre cei 1500 pacienți incluși, 751 pacienți au fost randomizați la grupul cu BrECADD și 749 pacienți au fost randomizați la grupul cu eBEACOPP și stratificați în funcție de zona de recrutare (Europa vs Australia și Noua Zeelandă), vârstă (<45 ani vs ≥ 45 ani), Scorul Prognostic Internațional (0–2 vs 3–7) și sex (masculin vs feminin).

Pacienții înrolați cu limfom Hodgkin de novo, stadiul IIB cu masă mediastinală mare și/sau leziuni extranodale, stadiul III sau IV, au fost randomizați pentru a primi două cicluri de BEACOPP escaladat sau respectiv, BrECADD, urmate de stadializare PET intermediară. Ulterior s-a luat o decizie pentru administrarea suplimentară a două sau patru cicluri de BEACOPP sau BrECADD escaladat. Tuturor pacienților tratați li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF (factor de creștere hematopoietică).

Studiul HD21 și-a propus să evalueze un regim de tratament modificat pentru a minimiza efectele secundare, menținând în același timp răspunsuri similare la tratament (figura 1).

Studiul a fost conceput cu 2 criterii de evaluare co-primare: siguranța a fost evaluată prin morbiditatea legată de tratament (MAT) (superioritate) - un nou criteriu de evaluare axat pe toxicitățile acute relevante clinic ale chimioterapiei primare, iar eficacitatea a fost evaluată prin PFS (non-inferioritate). Criteriile de evaluare secundare au inclus: răspunsul tumoral (rata de răspuns complet [CR]), supraviețuirea generală (OS), rata de infertilitate la un an, tumorile maligne secundare, frecvența evenimentelor adverse, aderența la terapie și calitatea vieții.

MAT a fost definită ca orice toxicitate la nivel de organ de gradul 3 sau de gradul 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) sau toxicitate hematologică de gradul 4 în timpul chimioterapiei primare, incluzând perioada de până la 30 zile după ultima doză de chimioterapie.

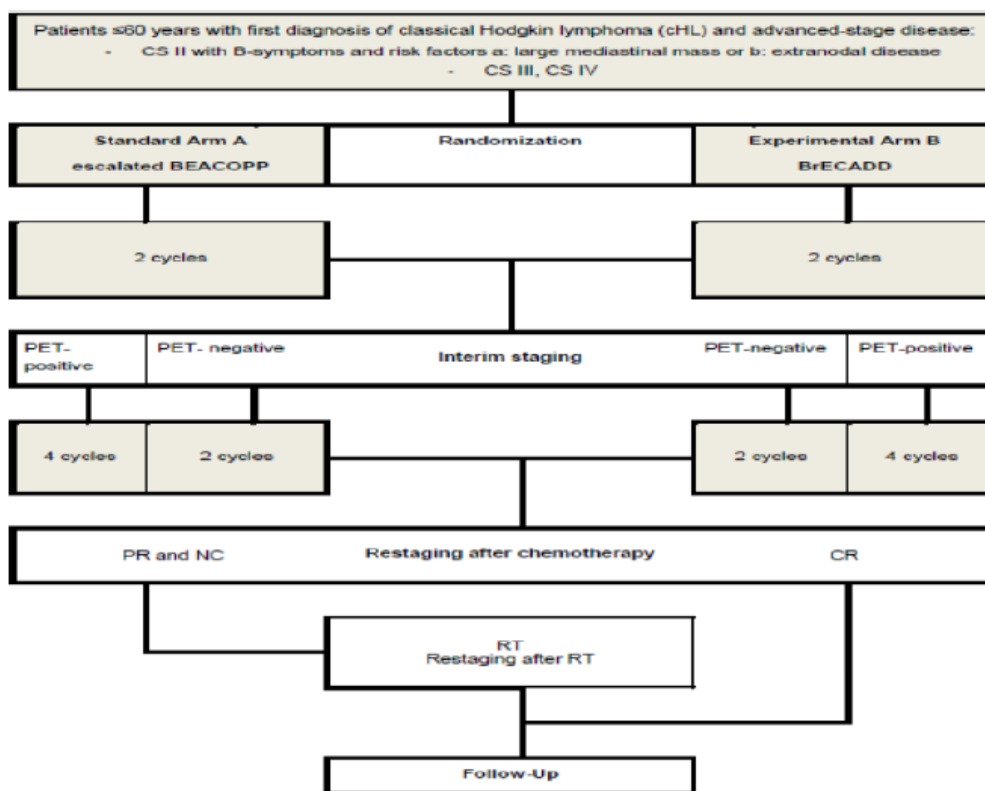


Figura 1. Studiul HD21 – Prezentare generală a designului studiului

Rezultate

Studiul și-a atins criteriile de evaluare co-primare. MAT a demonstrat o superioritate semnificativă statistic a BrECADD comparativ cu eBEACOPP. Numărul de pacienți cu MAT a fost de 42,0% în brațul BrECADD și de 58,7% în brațul eBEACOPP, cu un risc relativ de 0,712 (IC 95%, 0,643-0,789) și o reducere a riscului absolut de 16,7 puncte procentuale.

Reducerea toxicităților hematologice a fost însoțită de o reducere a transfuziilor de celule roșii și a perfuziilor de trombocite (29,5% BrECADD față de 57,2% eBEACOPP).

Criteriul de evaluare MAT a fost atins, dar rezultatele sunt determinate de o reducere notabilă a toxicităților hematologice (31,2% BrECADD, 52,1% eBEACOPP), în timp ce toxicitățile organice sunt ușor crescute (18,6% BrECADD, 17,4% eBEACOPP), tulburările gastrointestinale și hepatobiliare fiind toxicitățile predominante (7,8% vs

4,3% și, respectiv, 5,0% vs 3,0%). În cazul acestora din urmă, numărul de pacienți care au necesitat modificarea dozei sau amânarea tratamentului a fost scăzut și similar între grupurile de tratament.

Tabelul 2: Morbilitate asociată tratamentului (MAT) în funcție de grupul de tratament (populația de siguranță)

	BrECADD n = 747	eBEACOPP n = 741
Număr de pacienți cu MAT	314 (42)	435 (59)
Toxicitate hematologică acută de gradul 4	233 (31)	386 (52)
Anemie	3 (< 1)	3 (< 1)
Trombocitopenie	227 (30)	383 (52)
Infecție	13 (2)	10 (1)
Toxicitate acută la nivel de organ, gradul 3 sau gradul 4	139 (19)	129 (17)
Tulburări cardiace	18 (2)	10 (1)
Tulburări GI (excluzând vărsături, greață, mucozită)	58 (8)	32 (4)
Tulburări hepatobiliare	37 (5)	22 (3)
Tulburări ale sistemului nervos	20 (3)	40 (5)
Neuropatie senzitivă periferică	9 (1)	17 (2)
Neuropatie motorie periferică	2 (< 1)	1 (< 1)
Tulburare a sistemului nervos, alta decât neuropatie	11 (2)	24 (3)
Tulburări renale sau ale căilor urinare	7 (< 1)	10 (1)
Tulburări respiratorii, toracice sau mediastinale	25 (3)	35 (5)
Diferență % (BrECADD-eBEACOPP)		-16,7
ÎI 95% exact		-21,7; -11,5

În ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS), non-inferioritatea a fost demonstrată semnificativ. Superioritatea nu a putut fi derivată formal, dar s-a observat un beneficiu numeric. Până la data limită, 31 octombrie 2023, au fost raportate 8 evenimente PFS suplimentare (BrECADD N=5, eBEACOPP N=3) [HR PFS 0,664 (ÎI 95%: 0,453, 0,973)], demonstrând un efect constant în timp.

ASCO 2024 oferă detalii despre o analiză PFS pe patru ani a studiului HD21, realizată de GHSG. După 48 de luni, BrECADD a demonstrat o eficacitate superioară față de BEACOPP (94,3% PFS pentru BrECADD și 90,9% PFS pentru eBEACOPP; HR: 0,66 [IC 95%: 88,7-93,1]; p<0,035). Așa cum s-a raportat anterior în analiza pe trei ani, tratamentul cu BrECADD a fost, de asemenea, asociat cu o reducere semnificativă a incidenței morbidității legate de tratament (MAT) comparativ cu BEACOPP (n=738; 42% vs 59%; p<0,001), precum și cu reduceri semnificative clinic ale evenimentelor adverse (EA).

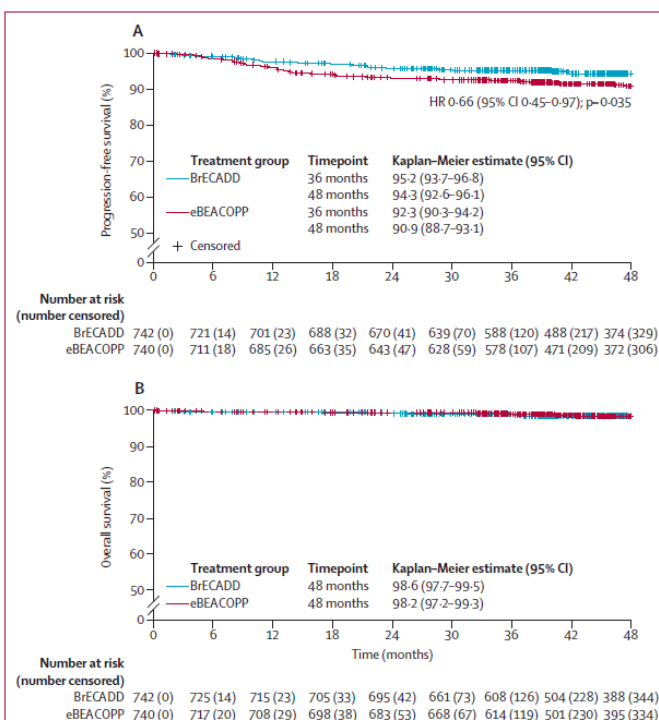
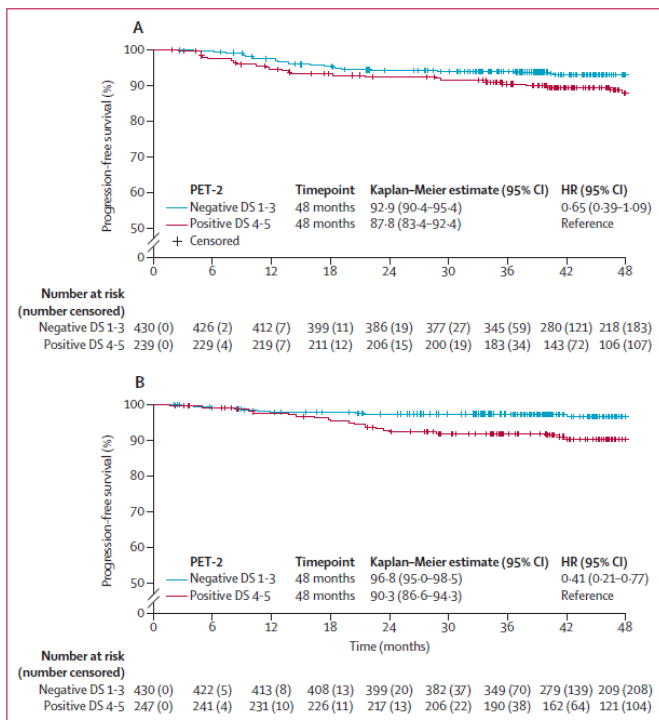


Figura 2: Estimări Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie în funcție de statusul PET-2

Supraviețuire fără progresie pentru eBEACOPP (A) și BrECADD (B); HRS obținute prin regresie Cox; BrECADD = brentuximab vedotin, etopozidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină și dexametazonă; DS = scor Deauville; eBEACOPP = doze crescute de bleomicină, etopozidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină și prednison; HR = raportul de risc relativ; PET-2 = PET după două cicluri de terapie.

Figura 3: Estimări Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie și ale supraviețuirii globale

Supraviețuire fără progresia bolii (A) și supraviețuire generală (B). HR și valoarea p obținute prin regresie Cox stratificate în funcție de zona de recrutare, Scorul Prognostic Internațional, vârstă și sex; BrECADD = brentuximab vedotin, etopozidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină și dexametazonă; eBEACOPP = doze crescute de bleomicină, etopozidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină și prednison; HR = raportul de risc relativ.

Profilul de siguranță

Profilul de siguranță pentru pacienții tratați cu brentuximab vedotin ca parte a schemei BrECADD a fost, în general, în concordanță cu profilul AE cunoscut al brentuximab vedotin în asociere cu chimioterapie.

Incidența generală a evenimentelor adverse grave (TEAE) legate de tratament a fost comparabilă între brațele de tratament (BrECADD 99,5%, eBEACOPP 99,6%). Cele mai frecvente TEAE observate (generale și asociate) au fost anemia, leucopenia, trombocitopenia, greața/vărsăturile, infecțiile și tulburările gastro-intestinale.

SAE (evenimente adverse severe) au apărut mai frecvent în brațul BrECADD (39,4% față de 36,4%) comparativ cu eBEACOPP. Acestea au fost determinate de evenimente de gradul 3 (inițierea tratamentului 39,9% față de 37,9% și legate de tratament 30,9% față de 26,7%). Evenimentele de gradul 4 au fost chiar ceva mai reduse în brațul BrECADD (inițierea tratamentului 8,0% față de 10,0% și legate de tratament 7,2% față de 9,4%).

Comparativ cu eBEACOPP, neutropenia febrilă a apărut mai frecvent în brațul BrECADD în general (26,5% față de 19,6%) și ca fiind de grad 3 sau mai mare legată de tratament (25,6% față de 19,3%), în ciuda utilizării obligatorii a G-CSF în ambele brațe. În consecință, s-a observat și un număr mai mare de spitalizări din cauza neutropeniei febrile

la pacienții din brațul BrECADD. Cu toate acestea, durata spitalizării a fost similară în ambele brațe de tratament, cu un număr median de zile 6,0 de spitalizare (intervalul BrECADD 1-41 zile, intervalul eBEACOPP 1-51 zile).

De asemenea, infecțiile au fost raportate la mai mulți pacienți din brațul BrECADD, la modul general (53,5% față de 50,2%), legate de tratament (43,6% față de 41,3%) și definite ca MAT (1,7% față de 1,3%).

Puțin mai mulți pacienți au prezentat toxicități cardiace în brațul BrECADD, în general (20,7% față de 18,8%), de gradul 3 sau mai mare (2,8% față de 1,7%) și ca MAT (2,4% față de 1,3%). Există, de asemenea, o diferență distinctă în ceea ce privește evenimentele adverse grave cardiace, cu o incidență de aproape 3 ori mai mare în brațul BrECADD comparativ cu eBEACOPP (3,3% față de 1,2%). Tumorile maligne secundare au apărut puțin mai frecvent în brațul BrECADD [N=18 (2,41%) comparativ cu eBEACOPP (N=16 (2,16%))].

Efectele favorabile și limitările studiului HD21

Studiul HD21 și-a atins obiectivele co-primare, demonstrând o tolerabilitate superioară a regimului BrECADD comparativ cu eBEACOPP, definită prin reducerea semnificativă statistic a morbidității legate de tratament (42% vs 59%; RR 0,72; $p < 0,0001$), corespunzător unei reduceri absolute de aproximativ 17 puncte procentuale.

Reducerea morbidității a fost determinată în principal de scăderea toxicităților hematologice severe (31% vs 52%), cu diminuarea semnificativă a necesarului de transfuzii eritrocitare și plachetare. Incidența toxicităților non-hematologice severe a fost comparabilă între brațe. Febra neutropenică a fost raportată la 28% dintre pacienții tratați cu BrECADD și 21% în brațul eBEACOPP, cu o incidență crescută în primul ciclu de tratament.

În ceea ce privește eficacitatea, non-inferioritatea BrECADD față de eBEACOPP în termeni de supraviețuire fără progresie (PFS) a fost demonstrată la analiza interimară, iar analiza finală la 48 luni a evidențiat superioritatea statistică a BrECADD (PFS la 4 ani: 94,3% vs 90,9%; HR 0,66; IC95% 0,45–0,97; $p = 0,035$).

Ratele de supraviețuire globală la 4 ani au fost similare (98,6% vs 98,2%), fără diferențe semnificative în mortalitatea legată de limfom în intervalul analizat.

Analizele de subgrup sugerează un beneficiu mai pronunțat al BrECADD la pacienții PET-2 negativi (PFS la 4 ani 96,8% vs 92,9%). Nu a fost identificată o analiză dedicată pentru subgrupul stadiu IIB cu factori de risc, ceea ce limitează extrapolarea directă a rezultatelor pentru acest segment populațional.

Un aspect deosebit de relevant al studiului HD21 îl constituie performanța regimului BrECADD la pacienții cu PET-2 pozitiv (scor Deauville 4–5), categorie considerată în mod tradițional asociată cu risc crescut de eșec terapeutic. În această subpopulație, rata de supraviețuire fără progresie la 4 ani a fost de 90,3% în grupul BrECADD, comparativ cu 87,8% în grupul eBEACOPP

Nivelul ridicat al controlului bolii în rândul pacienților PET-2 pozitivi tratați cu șase cicluri de BrECADD indică faptul că strategia terapeutică intensificată, ghidată de evaluarea metabolică precoce, este capabilă să mențină o probabilitate substanțială de control al bolii chiar și în cohortele cu profil prognostic inițial nefavorabil. Aceste rezultate susțin robustețea regimului BrECADD în contextul unei abordări individualizate, bazate pe răspunsul metabolic precoce.

Comparativ indirect cu regimurile bazate pe ABVD (inclusiv brentuximab vedotin-AVD din studiul ECHELON-1), ratele PFS raportate în HD21 sunt superioare pentru populația 18–60 ani, însă aceste comparații sunt limitate de diferențele de design, criteriile de includere și definițiile ale endpointurilor.

Un avantaj suplimentar al BrECADD constă în profilul favorabil privind funcția gonadală și reducerea expunerii cumulative la antracicline, ceea ce poate implica un risc mai redus de toxicități tardive (disfuncție gonadală, neoplazii secundare, cardiotoxicitate), deși datele pe termen foarte lung sunt încă limitate.

Limitări relevante pentru evaluarea HTA

- Populația cu vârsta > 60 ani nu a fost inclusă; rezultatele nu sunt extrapolabile acestui segment.
- Nu există o analiză specifică pentru stadiul IIB cu factori de risc.
- Endpointul de morbiditate legată de tratament este unul compozit, specific studiului.
- Datele privind toxicitatea tardivă și neoplaziile secundare necesită urmărire pe termen mai lung.
- Implementarea în practica reală presupune disponibilitatea resurselor pentru managementul complicațiilor hematologice (ex. febră neutropenică).

2. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ȚĂRILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Takeda Pharmaceuticals SRL a declarat pe proprie răspundere că, la data depunerii cererii de evaluare, medicamentul ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă în indicația: „ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu LH CD30+ Stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă (BrECADD)”, este compensat în **5** țări membre UE (Austria, Finlanda, Germania, Țările de Jos și Polonia).

3. CONCLUZII

- Datele provenite din studiul HD21 demonstrează non-inferioritatea și ulterior superioritatea BrECADD comparativ cu eBEACOPP în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie, precum și un profil de tolerabilitate îmbunătățit, în populația adultă cu vârsta 18–60 ani, cu limfom Hodgkin clasic în stadiu avansat.
- Rezultatele pentru segmentul de pacienți cu stadiul IIB cu factori de risc derivă din populația globală analizată, nefiind raportată o analiză distinctă pentru acest subgrup.
- În contextul compensării existente pentru brentuximab vedotin în asociere cu AVD în aceeași linie terapeutică, solicitarea actuală vizează adăugarea unei scheme alternative de primă linie și extinderea către segmentul de pacienți cu stadiul IIB cu factori de risc, pe baza datelor de eficacitate și siguranță disponibile.
- Implementarea în practica reală presupune disponibilitatea resurselor pentru managementul complicațiilor hematologice (ex. febră neutropenică).

În conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN, DC ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă îndeplinește criteriile de evaluare prevăzute de Tabelul nr.1, pentru indicația terapeutică: „ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu LH CD30+ Stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă (BrECADD)”.

4. RECOMANDĂRI

Se recomandă elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN, DC ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă în indicația terapeutică: „ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu LH CD30+ Stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă (BrECADD)”.



Referințe bibliografice:

1. RCP ADCETRIS: Adcetris, INN-brentuximab vedotin
2. Lancet 2024, Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2824%2901315-1>
3. Takeda 2024: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2024/four-year-results-from-positive-phase-3-hd21-trial/>
4. EPAR: Adcetris;INN-Brentuximab vedotin
5. Ghid de diagnostic și tratament în limfomul Hodgkin la pacientul adult, 2025: https://www.srh.org.ro/wp-content/uploads/2025/10/Brosura-8_Ghid-de-diagnostic-si-tratament-in-limfomul-Hodgkin-la-pacientul-adult_BT.pdf
6. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02661503?cond=Hodgkin%20Lymphoma&term=NCT02661503&intr=adcetris&rank=1-participation-criteria>

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Verificat

Șef Serviciu SETS Dr. Mihaela Popescu