



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

**INDICAȚIA: LIMFOM HODGKIN (LH) CD30+ STADIUL IV, NETRATAT ANTERIOR, ÎN
ASOCIERE CU DOXORUBICINĂ, VINBLASTINĂ ȘI DACARBAZINĂ (AVD)**

Data depunerii dosarului	09.01.2019
Număr dosar	174

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Brentuximab Vedotin
1.2. DC: Adcetris 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție 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	pulbere concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	50 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon de 50mg pulbere concentrat pentru soluție perfuzabilă

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14,595.76 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	14,595.76 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Adcetris

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)	Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Numărul mediu de cicluri administrate este de 6 cicluri.

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 $\geq 2,0$ 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.

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 pacienții vârstnici, care sunt în concordanță cu cele observate la pacienții adulți, recomandările de doze pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt aceleași cu cele pentru adulți.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND PRIVIND LIMFOMUL HODGKIN

Limfomul Hodgkin (anterior, boala Hodgkin) este un limfom potențial curabil cu histologie, comportament biologic și caracteristici clinice distincte. Boala este definită în ceea ce privește aspectul microscopic (histologic) și expresia markerilor de suprafață celulară (imunofenotip). Pentru a diagnostica limfomul Hodgkin o evaluare histologică este întotdeauna necesară și o biopsie excizională a ganglionilor limfatici este recomandată pentru acest scop. Diverse studii imagistice sunt utilizate pentru stadializarea bolii pacientului.

IN SUA, NCI/SEER raportează ca rata incidenței (cazuri noi) limfomului Hodgkin a fost în scădere, în medie, cu 1,2 % în fiecare an, în ultimii 10 de ani. Începând cu 2009-2013, incidența ajustată în funcție de vârstă este de 2, 6 cazuri la 100.000 de locuitori. Rata de deces a fost în scădere, în medie, cu 2,6% în fiecare an în perioada 2004-2013. Incidența la nivel mondial a limfomului Hodgkin a rămas relativ stabilă. În Europa și în alte țări dezvoltate, incidența merge paralel cu cea din SUA. Date din Regatul Unit din 2013 arată o rată a incidenței brută de 3, 5 cazuri la 100.000 de bărbați și 2,6 cazuri la 100.000 de femei.

În România incidența ajustată în funcție de vârstă estimată pentru anul 2012 este de 1,4 la 100.000 de locuitori iar mortalitatea ajustată în funcție de vârstă este de 0,4 la 100.000 de locuitori.

Incidența limfomului Hodgkin în Statele Unite variază în funcție de rasă și sex. În general, incidența este mai mare la bărbați decât la femei. Predilecția de sex este cea mai pronunțată la copii, cu 85% din cazuri care afectează băieții. Cea mai mică incidență se găsește la asiatici și populația din Insulele din Pacific. Incidența limfomului Hodgkin variază în funcție de vârstă, cu o distribuție bimodală clară care este consecventă în majoritatea țărilor și studiilor. Vârful inițial este la adulții tineri (15-34 ani) și adulții în vârstă (> 55 ani). Există, de asemenea, o diferență de subtip în funcție de vârstă, cu tinerii adulți care au limfom Hodgkin scleroza nodulară (LHNS) și adulții în vârstă care tind să aibă limfom Hodgkin, celularitate mixtă (LHCM).

Clasificarea limfomului Hodgkin (WHO și REAL)

- I. Boala Hodgkin nodulară predominant limfocitară
- II. Boala Hodgkin clasică:
 1. Boala Hodgkin cu predominantă limfocitară
 2. Boala Hodgkin scleroza nodulară
 3. Boala Hodgkin cu celularitate mixtă
 4. Boala Hodgkin cu depleție limfocitară



Stadializarea este efectuată conform sistemului Ann Arbor și ține cont de factorii de risc enumerați în *Tabelul 1*. După finalizarea stadializării, pacienții sunt grupați în trei categorii, iar tratamentul este ales în funcție de acestea (stadiu limitat, intermediar sau avansat) [II–III, A].

Tabelul 1.

Grupul de tratament	EORTC/GELA	GHSg
Pacienți în stadiu limitat	SC I–II fără factori de risc (supradiafragmatic)	SC I–II fără factori de risc
Pacienți în stadiu intermediar	SC I–II cu ≥ 1 factori de risc (supradiafragmatic)	SC I, SC IIA cu ≥ 1 factori de risc; SC IIB cu factori de risc C/D, dar nu A/B
Pacienți în stadiu avansat	SC III–IV	SC IIB fără factori de risc A/B, SC III/IV
Factori de risc	(A) masă mediastinală mare ^a (B) vârsta ≥ 50 de ani (C) VSH crescută ^b (D) ≥ 4 regiuni ganglionare	(A) masă mediastinală mare (B) afectare extraganglionară (C) VSH crescută (D) ≥ 3 regiuni ganglionare

^aMasă mediastinală mare: peste o treime din diametrul toracic orizontal maxim.

^bViteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută: >50 mm/h fără simptome B, >30 mm/h cu simptome B (simptome B: febră, transpirații nocturne, scădere în greutate).

SC, stadiul clinic; EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; GELA, *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte*; GHSg, German Hodgkin Study Group.

Diagnosticul este stabilit pe baza examenului histopatologic al ganglionului biopsiat prin biopsie excizională. Biopsia tru-cut poate fi adecvată pentru diagnostic, dar se recomandă biopsie ganglionară excizională. Cu toate că aspiratia cu ac fin (FNA) este utilizată pe scară largă în diagnosticul tumorilor maligne, rolul său în diagnosticul limfomului este încă controversată și un diagnostic de limfom nu poate fi exclus printr-o biopsie FNA negativă. Biopsia FNA trebuie evitată și este considerată a fi adecvată, împreună cu IHC numai atunci când este diagnostică de LH, de către un expert hematopatolog sau citopatolog. Aspiratia cu ac fin este utilizată la pacienții cu Boală Hodgkin cunoscută, pentru a evalua o recidivă sau boală reziduală.

Se recomandă evaluarea IHC. Celulele Reed-Sternberg de LHC exprimă CD15 și CD30 în majoritatea pacienților și sunt, de obicei negative pentru CD3 și CD45. Celulele L& H din LHNPL sunt de obicei CD45 + și CD20 +, nu exprimă CD3 sau CD15 și rareori exprimă CD30. În plus, celulele L& H din LHNPL exprimă antigen epitelial de membrană, care de obicei care nu este prezent în LHC.

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

Statutul de medicament orfan pentru brentuximab vedotin a fost re-acordat companiei Takeda Global Research and Development Center Ltd. din Regatul Unit de către Comisia Europeană la data de 6 Februarie 2019 și pentru tratamentul limfomului Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD).

În data de 15.01.2009, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a decis acordarea statutului de medicament orfan pentru brentuximab vedotin în indicația: tratamentul limfomului Hodgkin.

Raportul, datat 13 noiembrie 2013, publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului, cuprinde rezumatul evaluării inițiale, din 2009, a brentuximabului vedotin, de către Comitetul pentru produse medicamentoase orfane.

Concluziile raportului inițial au fost următoarele:

- limfomul Hodgkin este o boală severă, a cărei diagnosticare și tratare precoce, poate duce la vindecare; însă vindecarea prin aplicarea tratamentelor standard, nu este o regulă, pentru toți pacienții.



- o persoană din 10.000 de locuitori din Uniunea Europeană este diagnosticată cu limfom Hodgkin.

În anul 2012, a fost reanalizat statutul de medicament orfan al brentuximab vedotin.

Raportul, datat 27 noiembrie 2012, publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului cuprinde această reevaluare. Concluziile celui de-al doilea raport de evaluare, au fost următoarele:

- limfomul Hodgkin este o boală severă, cu un prognostic slab, în ceea ce privește supraviețuirea pacienților refractari la tratamentul administrat sau care prezintă recăderi după tratamentul standard aplicat
- 5 persoane din 10.000 de locuitori din Uniunea Europeană sunt diagnosticate cu limfom Hodgkin.

În anul 2019, a fost reanalizat statutul de medicament orfan al brentuximab vedotin.

Raportul, datat în 6 Februarie 2019 publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului cuprinde această reevaluare. Conform acestui raport, comitetul pentru produse medicamentoase orfane a decis că brentuximab vedotin în noua indicație care face obiectul acestei evaluări, se încadrează în statutul de orfan menționat anterior.

Brentuximab vedotin este un complex anticorp-medicament (ADC), care oferă un agent antineoplazic ce determină moartea celulelor apoptotice în mod selectiv în celulele tumorale care exprimă CD30. Legarea complexului ADC de CD30 de pe suprafața celulelor inițiază internalizarea complexului ADC-CD30, care apoi circulă către compartimentul lizozomal. În interiorul celulei, o specie activă definită unică, MMAE, este eliberată prin scindare proteolitică. Legarea MMAE de tubulină dislocă rețeaua microtuburilor din interiorul celulei, induce oprirea ciclului celular și are ca rezultat moartea apoptotică a celulelor tumorale care exprimă CD30.

LH clasic, LACMs și subtipurile LCCT (inclusiv MF și LACMpc) exprimă CD30 ca antigen pe suprafața celulelor sale maligne. Această exprimare este independentă de stadiul bolii, linia terapeutică sau starea transplantului. Aceste caracteristici fac din CD30 o țintă pentru intervenția terapeutică. Datorită mecanismului de acțiune asupra țintei CD30, brentuximab vedotin este capabil să depășească chimio-rezistența CD30 care este în mod constant exprimat la pacienți care sunt refractari la chimioterapia cu medicamente multiple, indiferent de statusul înainte de transplant. Mecanismul de acțiune țintit asupra CD30 a brentuximab vedotin, exprimarea în mod constant a CD30 în LH clasic, LACMs și LCCT CD30+ și spectrul terapeutic și evidența clinică în bolile maligne cu CD30 pozitiv după multiple linii terapeutice, oferă o rațiune biologică pentru utilizarea sa la pacienți cu LH clasic, LACMs recidivat și refractar cu sau fără TCSA și LCCT CD30+ prealabil după cel puțin 1 tratament sistemic anterior.

Pentru justificarea existenței beneficiului semnificativ adus de terapia cu brentuximab vedotin au fost prezentate rezultatele studiului clinic de fază III, ECHELON-1: studiu multicentric randomizat, în regim deschis, cu 2 grupuri de tratament, efectuat la 1334 pacienți cu LH avansat netratat anterior în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]). Toți pacienții aveau boală cu expresie CD30 confirmată histologic. 62% dintre pacienți prezentau implicare extranodală. Dintre cei 1334 pacienți, 664 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament cu ADCETRIS + AVD, iar 670 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament cu ABVD (doxorubicină [A], bleomicină [B], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) și stratificați în funcție de numărul de factori de risc conform Proiectului Internațional privind Factorii de Prognostic (International Pronostic Factor Project – IPFP) și de regiune. Pacienții au fost tratați în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile cu ADCETRIS 1,2 mg/kg administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute + doxorubicină 25 mg/m², vinblastină 6 mg/m² și dacarbazină 375 mg/m². Numărul mediu de cicluri administrate a fost 6 (interval: 1-6 cicluri). Tabelul 4 prezintă un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii. Nu au existat diferențe relevante între caracteristicile pacienților și ale bolii dintre cele două brațe.



Tabelul 4: Rezumatul caracteristicilor pacienților și ale bolii în studiul de fază 3 cu LH netratat anterior

Caracteristicile pacienților	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Media de vârstă (interval)	35 ani (18-82)	37 ani (18-83)
Pacienți ≥ 65 ani, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sex, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Indice ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Absent	0	2
Caracteristicile bolii		
Timpul mediu de la diagnosticul de LH până la prima doză (interval)	0,92 luni (0,1-21,4)	0,89 luni (0,0-81,4)
Stadiul bolii ^a la diagnosticul inițial de LH, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nu este cazul	1 (< 1)	1 (< 1)
Absent	0	2 (< 1)
Implicare extranodală la momentul diagnosticului, n (%)	411 (62)	416 (62)
Factori de risc IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Implicarea măduvei osoase la momentul diagnosticului sau al includerii în studiu, n (%)	147(22)	151 (23)
Simptome B ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Conform stadializării Ann Arbor

^bIPFP = Proiectul Internațional privind Factorii de Prognostic

Criteriul final principal de evaluare în cadrul Studiului C25003 I-a constituit SFP modificată (SFPm) conform *Independent Review Facility* (IRF), definită ca timpul de la randomizare până la evoluția bolii, deces sau dovezi de răspuns non-complet (Rnon-C) după finalizarea tratamentului de primă linie conform IRF, urmat de tratament antineoplazic. Momentul atribuit evenimentului modificat I-a constituit data primei scanări PET după finalizarea tratamentului de primă linie care a demonstrat absența răspunsului complet (RC), definit printr-un scor Deauville ≥ 3. SFP modificată medie conform evaluării IRF nu a fost atinsă în niciunul dintre grupurile de tratament. Rezultatele la populația cu intenție de tratament (ITT) au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD, cu un raport de risc stratificat de 0,770 (ÎI 95%, 0,603; 0,983, p = 0,035), ceea ce indică o reducere cu 23% a riscului de evenimente aferente SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD.



O analiză pre-specificată, pe subgrupe, a SFPm în funcție de stadiul bolii a arătat că pacienții cu boală în Stadiul IV au prezentat un efect mai amplu comparativ cu populația ITT, cu un raport de risc nestratificat de 0,71 (ÎI 95%, 0,53; 0,96), compatibil cu o reducere cu 29% a riscului de evenimente aferente SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD. În cadrul populației ITT, 846 pacienți (64%) aveau boală în Stadiul IV.

Tabelul 5 prezintă rezultatele de eficacitate pentru SFP modificată și supraviețuirea globală (SG) la populația ITT și la pacienții cu boală în Stadiul IV.

Tabelul 5: Rezultate de eficacitate pentru pacienți cu LH netratat anterior, tratați cu 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 zile (ITT și Stadiul IV)

	Populație cu intenție de tratament (ITT)			Pacienți cu boală în Stadiul IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Raport de risc stratificat și valoarea p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Raport de risc nestratificat și valoarea p
Număr de evenimente (%)	117 (18)	146 (22)		77 (18)	102 (24)	
SFPm estimată ^a conform IRF la 2 ani (%)	82,1 (ÎI 95% [78,8; 85,0])	77,2 (ÎI 95% [73,7; 80,4])	0,77 (ÎI 95% [0,60; 0,98]) valoarea p=0,035	82,0 (ÎI 95% [77,8; 85,5])	75,3 (ÎI 95% [70,6; 79,3])	0,71 (ÎI 95% [0,53; 0,96]) valoarea p=0,023
Supraviețuire globală ^b Număr de decese (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (ÎI 95% [0,45; 1,18]) valoarea p=0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (ÎI 95% [0,27; 0,97]) valoarea p=0,037

^aLa momentul analizei, timpul mediu de urmărire pentru SFP modificată pentru ambele grupuri de tratament a fost 24,6 luni

^bDate provenite dintr-o analiză SG intermediară

Figura 1: Supraviețuirea fără progresia bolii, modificată, conform IRF la populația ITT (ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD)

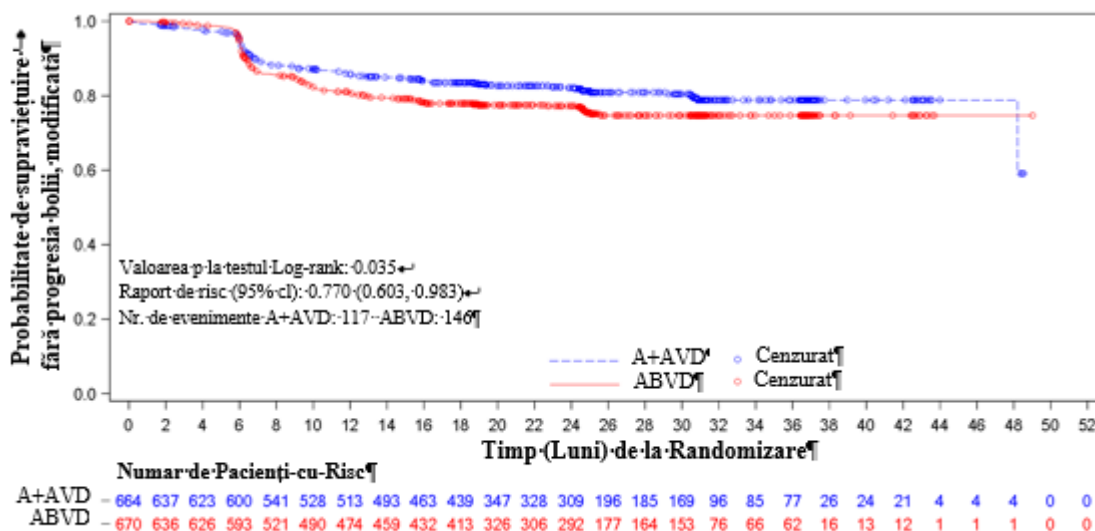
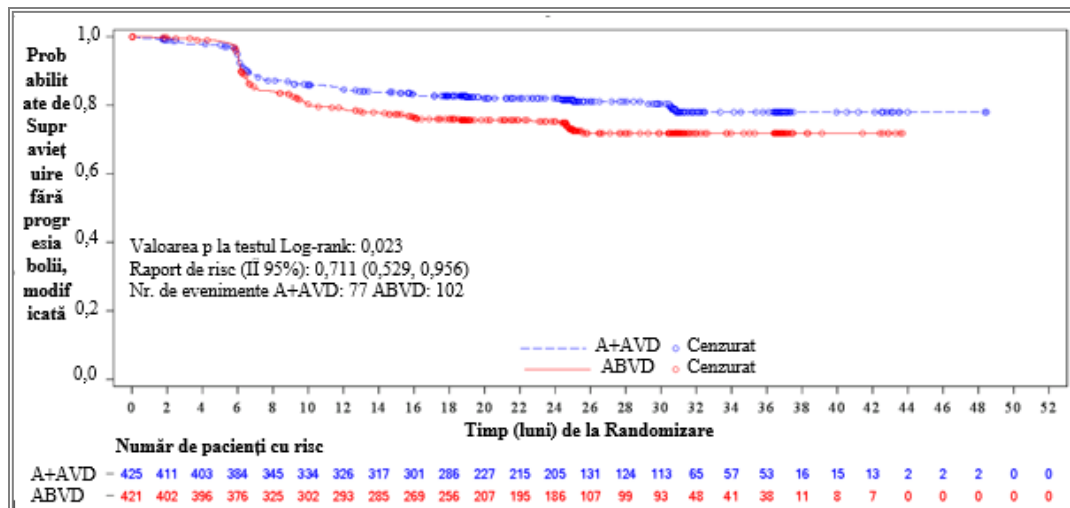




Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii, modificată, conform IRF la pacienții cu boală în Stadiul IV (ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD)



Alte criterii finale secundare de evaluare a eficacității, incluzând rata RC și RRO la finalul schemei de randomizare, rata RC la finalul tratamentului de primă linie și rata negativității PET la finalul Ciclului 2, durata răspunsului (DR), durata remisiunii complete (DRC), supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea fără evenimente (SFE), toate acestea au prezentat tendințe în favoarea ADCETRIS + AVD atât la populația ITT, cât și la populația cu boală în Stadiul IV.

Au fost efectuate analize pre-specified ale SFP conform IRF, pe subgrupe, la populația ITT, iar acestea au inclus vârsta, regiunea, stadiul cancerului la momentul inițial, locurile extranodale la momentul inițial, numărul de factori de risc IPFP, simptomele B la momentul inițial, evaluarea PET în Ciclul 2, scorul Deauville PET în Ciclul 2 și administrarea medicamentelor alternative de primă linie (AFM). Analizele au arătat o tendință consecventă către beneficiul pacienților cărora li s-a administrat ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ABVD în majoritatea subgrupurilor. Eficacitatea în grupurile de pacienți vârstnici (pacienți ≥ 60 ani [n = 186] [RR = 1,00, ÎI 95% (0,58; 1,72)] și ≥ 65 ani [n = 122] [RR = 1,01, ÎI 95% (0,53; 1,94)]) și la pacienții fără locuri extranodale (n = 445) (RR = 1,04, ÎI 95% [0,67; 1,62]) nu au arătat diferențe semnificative clinice între cele două grupuri de tratament.

Au fost efectuate analize post hoc pe subgrupe ale SFP modificată conform IRF pentru pacienții cu boală în stadiul IV, iar acestea au inclus vârsta, regiunea, locurile extranodale la momentul inițial, numărul de factori de risc IPFP, simptomele B la momentul inițial, indicele ECOG la momentul inițial și sexul. Analizele au arătat o tendință consecventă către beneficiul pacienților cărora li s-a administrat ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ABVD în majoritatea subgrupurilor. Pacienții cu boală în stadiul IV pentru care s-a raportat boală extranodală ([n = 722] [HR = 0,69, ÎI 95% (0,50; 0,94)]) au prezentat un beneficiu SFPm (per IRF). Pacienții cu boală în stadiul IV pentru care nu s-a raportat boală extranodală, niciun beneficiu nu a fost demonstrat la momentul analizei ([n = 85] [RR = 1,49, ÎI 95% (0,51; 4,31)]). Semnificația acestei constatări la pacienții cu LH în stadiul IV fără boală extranodală nu este stabilită din cauza numărului mic de pacienți și a ratei scăzute de evenimente (14 evenimente). Eficacitatea la pacienții vârstnici cu boală în Stadiul IV din grupul cu A + AVD (pacienți ≥ 60 ani [n = 118] [RR = 0,80, ÎI 95% (0,42; 1,53)] și ≥ 65 ani [n = 78] [RR = 0,78, ÎI 95% (0,36; 1,67)]) a arătat un beneficiu îmbunătățit comparativ cu pacienții vârstnici din cadrul populației ITT.



În cadrul populației ITT, chimioterapia ulterioară de urgență (n = 66) și chimioterapia în doză crescută și transplantul (n = 36) au fost utilizate la un procent de pacienți cu 33% mai mic în cadrul populației ITT tratate cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 99, respectiv n = 54). La populația cu boală în Stadiul IV, chimioterapia ulterioară de urgență (n = 45) a fost utilizată la un procent de pacienți cu 35% mai mic în grupul tratat cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 69), iar chimioterapia în doză crescută și transplantul (n = 29) au fost utilizate la un procent de pacienți cu 22% mai mic în grupul tratat cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 37).

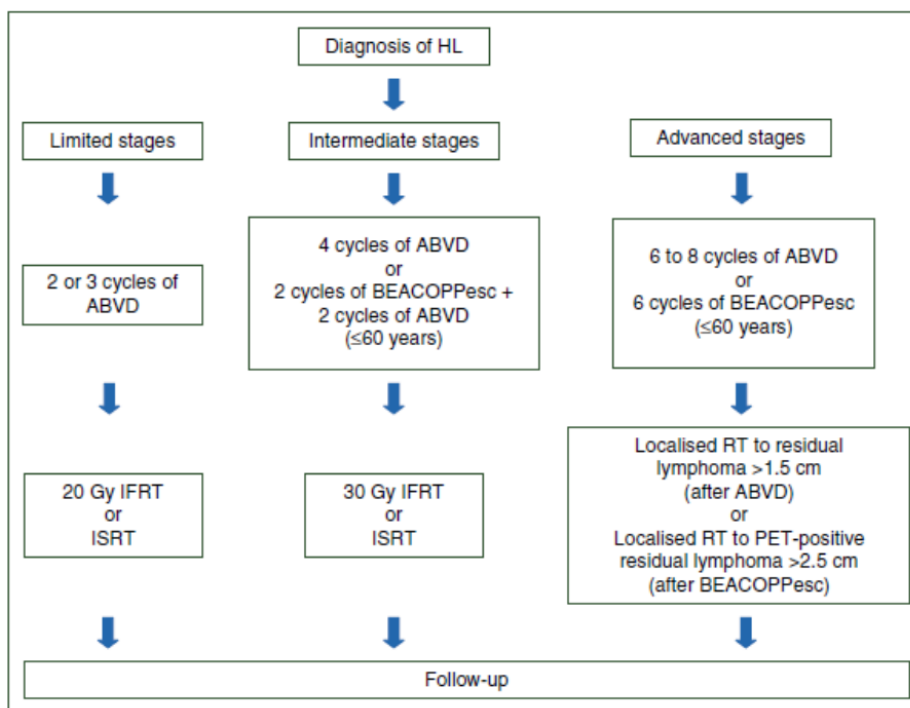
Chestionarul cu 30 itemi al Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament privind Calitatea Vieții cu Cancer (EORTC QLQ C30) nu a arătat diferențe semnificative clinic între cele două grupuri de tratament, atât la populația ITT, cât și la populația cu boală în Stadiul IV.

În urma reevaluării, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a concluzionat că Adcetris rămâne încadrat ca medicament orfan.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LIMFOMULUI HODGKIN (LH) CD30+ STADIUL IV, NETRATAT ANTERIOR, ÎN ASOCIERE CU DOXORUBICINĂ, VINBLASTINĂ ȘI DACARBAZINĂ (AVD)

4.1. GHIDUL EUROPEAN DE ONCOLOGIE

Dupa diagnosticul de LH, regimurile de chimioterapie si radioterapie sunt recomandate, in functie de stadiul bolii. Dupa Ghidul ESMO (Eichenauer et al, 2018), urmatorul algoritm terapeutic poate fi folosit:



HL, Hodgkin's lymphoma; RT, radiotherapy; ABVD, adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; BEACOPPesc, bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone escalated dose regimen; ISRT, involved-site radiotherapy; PET, positron emission tomography; NLPHL, nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma; IFRT, involved field RT



În prezent, standardul de îngrijire în LH în stadii limitate este reprezentat de două până la 4 cicluri de adriamicină/ bleomicină/vinblastină/dacarbazină (ABVD) urmate sau nu de radioterapie pe câmpuri limitate.

Această abordare are drept rezultat rate de creștere de 3 până la 5 ani fără progresia bolii și rate de supraviețuire generală care depășesc 90%, respectiv 95% la pacienții cu boală favorabilă și 85%, respectiv 90% la pacienții cu boală nefavorabilă.

LH în stadiul avansat este tratat de obicei cu 6-8 cicluri de ABVD. Radioterapia este rezervată pentru pacienții cu mase tumorale reziduale mari după chimioterapie. Rata de supraviețuire fără progresie a fost între 61% și 67% iar supraviețuirea generală la 5 ani între 73% și 85%, în multiple studii care au înrolat pacienți LH stadiul III/IV.

Pacienții în vârstă de până la 60 de ani, care sunt eligibili pentru un tratament mai intens, BEACOPP escaladat BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) poate fi luată în considerare. Totuși BEACOPP escaladat nu ar trebui administrat pacienților > 60 ani, deoarece creșterea mortalității legate de tratament a fost observată la această categorie de vârstă.

Un studiu recent, randomizat a arătat o îmbunătățire a mPFS după 6 cicluri de brentuximab vedotin în combinație cu AVD (A-AVD) comparativ cu chimioterapia standard ABVD.

La majoritatea pacienților cu LH refractar sau recidivat, tratamentul de elecție poate fi considerat chimioterapia în doze mari urmată de transplant autolog de celule stem (TACS). Administrarea de brentuximab vedotin reprezintă o opțiune la pacienții care au recăzut după TCSA sau au un risc crescut de recădere după ASCT.

4.2. GHIDUL AMERICAN DE ONCOLOGIE

În versiunea 3 a ghidului clinic publicat în anul 2018 de către Societatea Americană de Oncologie (NCCN) pentru limfomul Hodgkin stadiul III-IV sunt propuse opțiunile terapeutice din tabelul de mai jos, Brentuximab vedotin (BV) + AVD (6 cicluri) fiind una dintre opțiuni:

EVIDENCE BLOCKS FOR STAGE III-IV CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

ABVD x 2 cycles + AVD x 4 cycles (Deauville 1-3) HODG-10	
ABVD x 2 cycles + AVD x 4 cycles + ISRT (Deauville 1-3) HODG-10	
ABVD x 2 cycles + escalated BEACOPP x 4 cycles (Deauville 4-5) HODG-10	
ABVD x 2 cycles + escalated BEACOPP x 4 cycles + ISRT (Deauville 4-5) HODG-10	
Stanford V x 12 weeks + ISRT (in selected patients if IPS <3 and splenic RT if spleen is PET-positive) HODG-11	
Escalated BEACOPP x 6 cycles (in select patients IPS ≥4 and <60 years) HODG-12	
Escalated BEACOPP x 6 cycles + ISRT (in select patients IPS ≥4 and <60 years) HODG-12	
Brentuximab vedotin (BV) + AVD (6 cycles) (Deauville 1-5) HODG-13	
BV + AVD (6 cycles) + ISRT to PET+ sites HODG-13	



5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul brentuximab vedotin este rambursat în 23 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croatia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

6. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **brentuximab vedotin** cu indicația **“limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)”** sunt listate în tabelul următor:

Tabel 3: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului brentuximab vedotin cu indicația: „limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD) ”

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS		Nu a fost publicat raportul	-
NICE		Nu a fost publicat raportul	-
SMC		Nu a fost publicat raportul	-
IQWIG		Nu a fost publicat raportul	-
G-BA		Nu a fost publicat raportul	-

7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI brentuximab vedotin în statele membre ale UE – 23 state	25
Total Punctaj	80



8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI brentuximab vedotin** **întrunește**, pentru indicația „**limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)**” **punctajul de admitere 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.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI brentuximab vedotin având indicația „**limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)**”.

Realizat și întocmit

Dr. Alina Malaescu

Șef DETM

Dr. Farm. Pr.Felicia Ciulu Costinescu