



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DINUTUXIMAB BETA

INDICAȚIA: Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablative și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală

Data depunerii dosarului

11.07.2019

Număr dosar

23613

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: DINUTUXIMAB BETA
- 1.2. DC: QARZIBA 4,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3 Cod ATC: L01XC16
- 1.4. Data eliberării APP: 08.05.2017
- 1.5. Deținătorul APP: EUSA Pharma Netherlands B.V
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	Concentrat pentru soluție perfuzabilă 1 ml de concentrat conține dinutuximab beta 4,5 mg Fiecare flacon conține dinutuximab beta 20 mg în 4,5 mg
Calea de administrare	Perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă x 4,5 ml (20 mg dinutuximab beta)

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	43709,63 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	43709,63 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Qarziba este indicat pentru tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablativă și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală. Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent,	<ul style="list-style-type: none">• Tratamentul cu Qarziba constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.• Doza individuală se stabilește în funcție de suprafața corporală și trebuie să fie de 100 mg/m² per ciclu, în total.• Sunt posibile două moduri de administrare:<ul style="list-style-type: none">➤ perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m²➤ sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m², administrate pe o durată de	<ul style="list-style-type: none">▪ Tratamentul cu Qarziba constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.▪ Qarziba este limitat la utilizarea exclusivă în spital și trebuie administrat sub supervizarea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor oncologice.▪ Acesta trebuie administrat de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic

orice boală activă care
progresează trebuie stabilizată
prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienților cu antecedente
de boală recurentă/rezistentă și al
pacienților care nu au obținut un
răspuns complet după terapia de
primă linie, Qarziba trebuie
administrat în asociere cu
interleukină-2 (IL-2).

8 ore în primele 5 zile ale fiecărui
ciclu.

reacțiile alergice severe,
inclusiv anafilaxie, într-un
mediu în care să fie
disponibile imediat facilități
complete de resuscitare.

- Insuficiență hepatică și Insuficiență renală: Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică.
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Qarziba la copii cu vârsta sub 12 luni nu a fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI NEUROBLASTOM

Neuroblastomul este o tumoră embrionară a sistemului nervos simpatic, cu originea în celulele primordiale ale crestei neurale, fiind cea mai frecventă tumoră malignă solidă la copii. Neuroblastomul apare în general la copiii foarte mici; vârsta medie la diagnostic este de 17 luni.

Tumorile apar în țesuturile sistemului nervos simpatic, de obicei în medulara suprarenalei sau în ganglionii paraspinali și, astfel, se pot prezenta sub formă de leziuni în masă la nivelul gâtului, pieptului, abdomenului sau pelvisului. În majoritatea cazurilor (75%), tumora este localizată în retroperitoneu, fie în glandele suprarenale (50%), fie în ganglionii paravertebrali (25%). În 20% din cazuri tumora primară se găsește în mediastinul posterior. Mai puțin de 5% dintre tumori sunt situate la nivelul gâtului, pelvisului sau intracranial.

Neuroblastomul prezintă o heterogenitate extremă și este stratificat în trei categorii de risc, scăzut, mediu și mare, în funcție de vârsta, biologia tumorii și stadializarea bolii.

Tratamentul bolii constă în combinarea tratamentului chirurgical, a chimioterapiei și radioterapiei, bazată pe stadiul bolii și vârsta pacientului la momentul prezentării. Neuroblastomul cu risc mediu și scăzut sunt tratate cu succes în majoritatea cazurilor printr-o combinație a celor trei metode terapeutice. Iar cel cu grad ridicat de risc rămâne o provocare terapeutică.

Pentru neuroblastomul cu risc ridicat, tratamentul actual poate fi împărțit în trei faze distincte:

- inducerea remisiunii cu chimioterapie intensivă. Cea mai utilizată terapie de inducție include cicluri cu doză intensivă de cisplatină și etoposid alternând cu vincristina, ciclofosamidă și doxorubicină (Kushner 2014). La acest regim s-a adăugat Topotecan pe baza activității anti-neuroblastom observată la pacienții recidivați (Park 2011). După un răspuns la chimioterapie, se încearcă rezecția tumorii primare.
- consolidarea remisiunii cu chimioterapie mieloablativă care încearcă eradicarea bolii reziduale minime folosind doze mari de chimioterapie urmată rapid de transplant autolog cu celule stem hematopoietice pentru a repopula măduva osoasă.
- și în cele din urmă o fază de întreținere utilizată pentru tratarea unei boli reziduale minime potențiale, pentru a reduce riscul de recidivă (Matthay 2009), de exemplu cu ch14.18 (dinutuximab) și izotretinoină.



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

La 8 noiembrie 2012, Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Dinutuximab beta , anticorp monoclonal chimeric anti-GD2, utilizat ca terapie pentru neuroblastom (EU / 3/12/1062) către Apeiron Biologics AG, Austria. Acest medicament este acum cunoscut sub denumirea Dinutuximab beta.

Anticorpul monoclonal chimeric anti-GD2 a fost autorizat în UE ca Dinutuximab beta EUSA începând cu data de 8 mai 2017.

Sponsorizarea a fost transferată către EUSA Pharma Limited, Marea Britanie, în septembrie 2017, ulterior sponsorizarea fiind transferată către EUSA Pharma B.V, Olanda, în ianuarie 2019.

La momentul deciziei, s-a estimat că neuroblastomul afecta aproximativ 1,1 din 10,000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene (EU 27) împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 506,300,000 de locuitori (Eurostat 2011), reprezentând aproximativ 51.000 pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10,000 locuitori, unul din criteriile necesare pentru acordarea statutului de medicament orfan.

Terapiile utilizate pentru pacienții cu această patologie la momentul evaluării erau reprezentate de: chirurgie, chimioterapie și radioterapie.

Dovezile depuse de către sponsor privind beneficiul terapeutic obținut în urma administrării de Dinutuximab beta pacienților cu neuroblastom, au fost considerate relevante de către experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, deoarece mecanismul de acțiune este diferit față de medicamentele existente și studiile clinice inițiale au arătat că medicamentul ar putea îmbunătăți rezultatul pacienților cu această afecțiune.

Dinutuximab beta este un anticorp monoclonal chimeric IgG1 direcționat specific împotriva fracțiunii de carbohidrat a ganglioizidului 2 (GD2), care este foarte bine exprimat pe suprafața celulelor de neuroblastom. S-a demonstrat că dinutuximabul beta se leagă in vitro de liniile celulare de neuroblastom despre care se știe că exprimă GD2 și induce atât citotoxicitate mediată celular dependentă de complement , cât și citotoxicitate dependentă de anticorpi (CCDA). În prezența unor celule efectoare umane, inclusiv celulele nucleare din sângele periferic și granulocitele provenite de la donori umani sănătoși, s-a descoperit că dinutuximabul beta mediază în mod dependent de doză, liza mai multor linii celulare umane de neuroblastom și melanom.

Efectele medicamentului au fost evaluate pe modele experimentale.

Evaluarea eficacității și siguranței clinice a terapiei cu Dinutuximab beta pentru neuroblastom, la data depunerii dosarului pentru obținerea statutului de medicament orfan, nu era finalizată, studiile clinice fiind în desfășurare.

La data analizării dosarului de către COMP, Dinutuximab beta nu primise autorizație în niciun stat membru al Uniunii Europene pentru tratamentul neuroblastomului.

În Statele Unite ale Americii fusese acordat statutul de medicament orfan pentru Dinutuximab beta în această afecțiune.

La data de 05 octombrie 2012, Comisia Europeană a adoptat o decizie pozitivă recomandând acordarea statutul de medicament orfan pentru Dinutuximab beta utilizat ca terapie pentru neuroblastom. În urma evaluării efectuate de COMP, s-a stabilit că Dinutuximab beta întrunește criteriile de desemnare menționate la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, respectiv:



- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, sau cronic debilitante, care afectează nu mai mult de 5 din 10,000 de persoane din Uniunea Europeană.

sau

- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, debilitante sau grave și cronice, identificate la pacienții din Uniunea Europeană, însă a cărui comercializare pe teritoriul Uniunii Europene nu ar genera avantaje economice pentru companie, care să justifice investițiile efectuate, dacă nu sunt acordate anumite facilități care să stimuleze dezvoltarea medicamentului orfan.

și

- ❖ nu există o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament pentru afecțiunea în cauză care să fi fost autorizată în Uniunea Europeană sau, în cazul în care există o astfel de metodă, medicamentul prezintă un beneficiu semnificativ pentru pacienții diagnosticați cu această afecțiune.

În anul 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului. Conform informațiilor publicate pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA/228978/2017), concluziile COMP au fost:

- Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a recomandat autorizarea Dinutuximab beta Apeiron pentru „tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablativă și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală”. Aceasta intră în sfera de aplicare a indicației pentru statutul de medicament orfan al produsului-„neuroblastomul”.
- COMP a concluzionat că nu a existat nicio schimbare în gravitatea acestei afecțiuni de la data acordării statutului de medicament orfan în 2012. Neuroblastomul rămâne o afecțiune debilitantă cronic, care poate pune viața în pericol când neoplasia diseminează în alte regiuni ale organismului;
- în momentul revizuirii statutului de medicament orfan s-a estimat că boala afectează aproximativ 1,1 la 10,000 de persoane în Uniunea Europeană, reprezentând aproximativ 57,000 pacienți;
- în momentul revizuirii statutului de medicament orfan, erau autorizate în UE mai multe medicamente chimioterapice pentru tratamentul neuroblastomului, inclusiv ciclofosamidă, doxorubicină, melfhalan și vincristină. Tratamentul neuroblastomului include de asemenea chirurgie, radioterapie și transplantul de celule stem hematopoietice. Deși metodele satisfăcătoare de tratament a afecțiunii au fost autorizate în Uniunea Europeană, COMP a concluzionat că Dinutuximab beta Apeiron aduce un beneficiu semnificativ pentru cei afectați de neuroblastom. Date din studii clinice arată medicamentul a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cu neuroblastom, a căror boală nu s-a ameliorat sau a recidivat după alte tratamente antineoplazice.

În urma reevaluării, la data de 18 aprilie 2017, COMP a recomandat menținerea statutului de medicament orfan pentru Dinutuximab beta Apeiron (Dinutuximab beta) utilizat ca terapie pentru neuroblastom (EMA/228978/2017).

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Dinutuximab beta** cu indicația



” tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablativă și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală”, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului *Dinutuximab beta* cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	22.11.2017		BT1-important
NICE	22.08.2018	TA538	Este recomandat ca opțiune terapeutică în indicația menționată, la pacienții care nu au primit imunoterapie cu Ac anti-GD2
SMC	05.10.2018	SMC2105	Este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația menționată în cadrul NHD Scoția
IQWiG			Nu a fost publicat raportul de evaluare
G-BA			Nu a fost publicat raportul de evaluare

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Dinutuximab beta, este rambursat în 22 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Marea Britania, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

6. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu 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 afecțiune	55
Statutul de compensare al DCI Dinutuximab beta în statele membre ale UE – 22 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Dinutuximab beta** pentru indicația: ” tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie



mieloablativă și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală” , întrunește 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Dinutuximab beta pentru indicația: ” *tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablativă și transplant de celule stem, precum și la pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală”.*

Raport finalizat în data de 18.12.2019

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