



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

INDICAȚIA:

LIMFOM HODGKIN CD30+ RECIDIVAT SAU REFRACTAR:

1. DUPĂ TRANSPLANT DE CELULE STEM AUTOLOGE (TCSA)

2. DUPĂ CEL PUȚIN DOUĂ TRATAMENTE ANTERIOARE, CÂND TCSA SAU CHIMIOTERAPIA CU MAI MULTE MEDICAMENTE NU REPREZINTĂ O OPȚIUNE DE TRATAMENT

Data depunerii dosarului

06.04.2015

Număr dosar

24355

PUNCTAJ: 80



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Brentuximab Vedotin

1.2. DC: Adcetris 50 mg

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: orfan

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 (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14380,69 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	14380,69 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Adcetris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin CD30+ recidivat sau refractar: 1. după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau 2. după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.	Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. DECIZIA DE MENȚINERE A STATUTULUI DE MEDICAMENT ORFAN PENTRU BRENTUXIMAB VEDOTIN ACORDATĂ DE CĂTRE AGENȚIA EUROPEANĂ A MEDICAMENTULUI

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 Hodking 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.
- există 3 tipuri de tratament standard:
 - ❖ chimioterapia
 - ❖ radioterapia
 - ❖ intervenția chirurgicală (pentru îndepărtarea țesuturilor maligne)
- *transplantul de măduvă osoasă poate fi aplicat, ca tratament
- 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 brentuximabului 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 Hodking 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
- principalele metode de tratamente sunt:
 - ❖ chimioterapia
 - ❖ radioterapia
- *transplantul autolog cu celule stem este o alternativă terapeutică pentru pacienții refractari la tratament sau care prezintă recăderi postterapie standard.
- 5 persoane din 10.000 de locuitori din Uniunea Europeană sunt diagnosticate cu limfom Hodgkin.

Conform acestui raport, comitetul pentru produse medicamentoase orfane a decis că brentuximab vedotin își menține statutul de medicament orfan.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN LIMFOMUL HODGKIN CD30+ RECIDIVAT SAU REFRACTAR

GHIDUL EUROPEAN DE ONCOLOGIE

Conform ghidului european de oncologie intitulat „*Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”, publicat on-line în anul 2014, limfomul Hodgkin (LH) poate fi clasificat în: limfom Hodgkin clasic și limfom Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară.

Limfomul Hodgkin clasic reprezintă aproximativ 95% dintre toate cazurile de limfom Hodgkin și include subtipurile cu scleroză nodulară, cu celularitate mixtă, bogat limfocitar și cu depleție limfocitară.

Limfomul Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară (LHNPL), reprezintă aproximativ 5% dintre toate cazurile de limfom Hodgkin.

Tratamentul de elecție pentru majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin refractar sau recidivat poate fi considerat **chimioterapia în doze mari urmată de transplant autolog de celule stem (TACS)** [*grad de recomandare I, nivel de evidență A*].

Pacienții cu risc crescut pot beneficia de această schemă terapeutică.

Înainte de aplicarea tratamentului de elecție, se recomandă administrarea unor regimuri terapeutice de „salvare”, care să mobilizeze celulele stem: dexametazonă/ara-C în doze mari/cisplatină (DHAP), ifosfamidă/gemcitabină/ vinorelbina/dexametazonă (IGEV) sau ifosfamidă/carboplatină/ etopozid (ICE) [*nivel de evidență II -III, grad de recomandare A*].

Pacienții cu risc scăzut și cu recidivă după tratamentul inițial cu două cicluri de chimioterapie urmate de radioterapie, pot urma cu succes terapia de salvare cu un al doilea regim de chimioterapie convențională, mai intensiv, de exemplu BEACOPPescalated (bleomicină /etopozid /adriamicin /ciclofosfamidă/vincristină/procarbazină/prednison) [*nivel de evidență IV, grad de recomandare B*].

La unii pacienți cu recidivă tardivă localizată, poate fi avută în vedere radioterapia de salvare fără chimioterapie [*nivel de evidență IV, grad de recomandare B*].

Pentru pacienții care prezintă recidive după chimioterapia în doze mari și TACS, una dintre opțiunile de tratament este administrarea de brentuximab vedotin. Rezultatele unui studiu clinic de fază II, în care au fost înrolați 102 pacienți cu limfom Hodgkin, care prezentau recăderi după aplicarea terapiei de elecție, au arătat că rata de răspuns la monoterapia cu brentuximab vedotin a fost de 75% [*nivel de evidență III, grad de recomandare B*].

O altă abordare terapeutică, pentru pacienții care prezintă recidive după chimioterapia în doze mari și TACS, este reprezentată de transplantul alogenic de celule stem cu condiționare de intensitate redusă (RIC-alo, reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation); această modalitate terapeutică poate fi avută în vedere în cazul pacienților tineri, cu sensibilitate la chimioterapie, cu o stare



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

generală bună [*nivel de evidență II-III, grad de recomandare B*], însă ea nu reprezintă o abordare standard în limfomul Hodgkin și trebuie să fie efectuată în cadrul studiilor clinice.

Pentru pacienții cu recăderi multiple, care nu au alte opțiuni de tratament, pot fi obținute rate de remisiune acceptabile, o calitate a vieții satisfăcătoare și o prelungire a supraviețuirii cu monoterapia paliativă cu gemcitabină sau bendamustină și/sau radioterapie regională. La această categorie de pacienți, altă alternativă terapeutică este reprezentată de brentuximab vedotin.

Pacienții cu recidive localizate ale LHNPL pot fi tratați eficient cu rituximab în monoterapie [*nivel de evidență III, grad de recomandare B*].

Pacienții cu LHNPL cu recidive mai avansate necesită o terapie de salvare mai agresivă, posibil în combinație cu un anticorp anti-CD20. În acest caz, nu poate fi recomandată terapia de elecție (chimioterapia în doze mari urmată de transplant autolog de celule stem), întrucât nu există date disponibile în acest sens.

De asemenea, brentuximabul vedotin nu reprezintă o opțiune terapeutică pentru aceste situații, întrucât celulele maligne ale limfomului Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară, nu exprimă CD30, iar brentuximabul acționează asupra celulelor care exprimă CD30.

GHIDUL AMERICAN DE ONCOLOGIE

În versiunea 2 a ghidului clinic publicat în anul 2014 de către Societatea Americană de Oncologie (NCCN), pentru diagnosticul și tratamentul limfomului Hodgkin, sunt propuse următoarele terapii pentru limfomul Hodgkin clasic, formele refractare sau recidivante:

➤ Terapie de linia a II-a

❖ Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin a fost aprobat de FDA pentru a fi administrat la pacienții cu limfom Hodgkin refractari sau care prezintă recidive, după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

Brentuximab vedotin este o opțiune terapeutică pentru pacienții care prezintă un scor Deauville 4 sau 5 și au primit chimioterapie de linia a doua la care s-a asociat sau nu radioterapie.

Pacienților refractari la a doua linie de chimioterapie și candidați la transplantul cu celule stem, se recomandă, înaintea efectuării transplantului, includerea în studii clinice în care se administrează brentuximab vedotin.

❖ C-MOPP (ciclofosamidă, vincristină, procarbazină, prednison)- categoria 2B

❖ DHAP (dexametazonă, cisplatină, cytarabină)

❖ ESHAP (etopozidă, metilprednisolon, cytarabină în doză mare și cisplatin în doză mare)

❖ Everolimus

❖ GCD (gemcitabină, carboplatină, dexametazonă)

❖ GVD (gemcitabină, vinorelbina, doxorubicină lipozomală)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozidă)
- ❖ IGEF (ifosfamidă, gemcitabină, vinorelbina)
- ❖ Mini BEAM (carmustină, cytarabină, etopozidă, melfalan)
- ❖ MINE (etopozidă, ifosfamidă, mesna, mitoxantrone)
 - **Terapie de linia a III-a**
- ❖ Bendamustină
- ❖ Lenalidomid

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul brentuximab vedotin este rambursat în 19 țări membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

5. 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 – 19 țări	25
Total Punctaj	80

6. CONCLUZII

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI brentuximab vedotin, administrat ca tratament al limfomului Hodgkin **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.

7. RECOMANDĂRI:

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice astfel încât medicamentul cu DCI brentuximab vedotin să fie inclus în schema de tratament pentru limfomul Hodgkin CD30+ recidivat sau refractar, la adulți:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- ❖ după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
 - ❖ după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

