



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 ANAPLAZIC CU CELULE MARI

Data depunerii dosarului	06.04.2015
Număr dosar	24356

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 anaplastic cu celule mari sistemic, 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.	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).

2. DECIZIA DE MENȚINERE A STATUTULUI DE MEDICAMENT ORFAN PENTRU BRENTUXIMAB VEDOTIN ACORDATĂ DE COMITETUL PENTRU PRODUSE MEDICAMENTOASE ORFANE, DIN CADRUL AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI

În data de 14.01.2009, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a decis acordarea statutului de medicament orfan pentru brentuximab vedotin.



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

Decizia a fost ulterior reanalizată de către același comitet pentru produse medicamentoase orfane, după 3 ani. Astfel, la data 27 noiembrie 2012, a fost publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului raportul de reevaluare a medicamentului brentuximab vedotin. Conform acestuia, limfomul anaplazic primar sistemic cu celule mari, este o boală severă, cu o speranță de viață redusă și supraviețuirea la 5 ani de 29-44%. Prevalența acestei boli este de 0,2 cazuri raportate la 10000 de locuitori din Uniunea Europeană (conform datelor oferite de sponsor care a utilizat baza de date Globocan 2002, dar și informațiilor deținute de către experții din cadrul Comitetului pentru produse medicamentoase orfane).

La data reevaluării deciziei de acordare a statutului de medicament orfan, existau metode de tratament a limfomului anaplazic primar sistemic cu celule mari: chimioterapia asociată și radioterapia, administrată postchimioterapie.

Însă, pe baza rezultatelor principalului studiu în care s-a administrat Adcetris pacienților care nu aveau alte posibilități terapeutice, care au arătat creșterea ratei de răspuns la tratamentul cu brentuximab vedotin dar și creșterea supraviețuirii fără progresia bolii, comparativ cu terapiile anterioare primite de pacienții înrolați, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane a decis că există un beneficiu semnificativ prezentat de brentuximab vedotin, față de terapiile existente.

Concluzia Comitetului pentru produse medicamentoase orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a fost că Adcetris rămâne încadrat ca medicament orfan.

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN LIMFOMUL SISTEMIC ANAPLAZIC CU CELULE MARI, RECIDIVAT SAU REFRACTAR

Limfomul anaplazic cu celule mari este o formă agresivă a limfomului non-Hodgkin cu celule T.

Conform clasificării tumorilor țesuturilor hematopoietice și limfoide (T/NK) prezentate de Organizația Mondială a Sănătății în 2008, există 3 subtipuri ale limfomului anaplazic cu celule mari:

1. limfom anaplazic primar sistemic cu celule mari (ALCL), ALK pozitiv
2. limfom anaplazic primar sistemic cu celule mari, ALK negativ
3. limfom anaplazic primar cutanat cu celule mari.

Limfoamele anaplazice sistemice reprezintă 2-8% dintre limfoamele cu celule T (conform raportului de evaluare al medicamentului brentuximab vedotin emis de către Comitetul pentru produse medicinale de uz uman din cadrul Agenției Europene a Medicamentului și datat 19 iulie 2012).

În cazul formelor sistemice, evoluția clinică a bolii depinde de prezența receptorilor tirozin kinazici (ALK) exprimați la nivelul sistemului nervos central.

Pacienții ALK pozitiv, sunt de obicei tineri și au prognostic mai bun, în ceea ce privește supraviețuirea, comparativ cu pacienții ALK negativ. Conform datelor din literatura de specialitate, supraviețuirea la 5 ani fără eșec a fost raportată la 60% dintre pacienții ALK pozitiv și respectiv la 36% dintre pacienții ALK negativ, iar supraviețuirea globală la 5 ani, a fost de 70% pentru pacienții ALK pozitiv și respectiv de 49% pentru pacienții ALK negativ (conform raportului de evaluare al medicamentului brentuximab vedotin emis de către Comitetul pentru produse medicinale de uz uman din cadrul Agenției Europene a Medicamentului și datat 19 iulie 2012).



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

2.1. GHIDUL EUROPEAN DE ONCOLOGIE

Conform ghidului european de oncologie intitulat „*ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma*”, publicat în anul 2013, 70% dintre pacienții diagnosticați cu limfome cu celule T sunt refractari la tratamentul de primă intenție sau prezintă recăderi. Recăderea poate evolua agresiv, cu dezvoltarea complicațiilor severe. De aceea, tratamentul trebuie inițiat de urgență.

Alegerea terapiei optime se face în funcție de:

- histologie,
- imunofenotipare,
- prezența markerilor cu relevanță terapeutică (CD 30, CD 25, CD 4, etc),
- stadiul bolii
- riscurile existente
- vârsta pacientului
- starea fizică a pacientului.

Terapiile recomandate, pentru formele recidivante sau refractare ale limfoamelor cu celule T, înainte de inițierea transplantului autolog cu celule stem, sunt următoarele:

1. regimuri terapeutice cu derivați de platină: DHAP, ESHAP, ICE, GEM-P, GIFOX
 - *Eficacitatea acestor regimuri terapeutice nu este încă bine stabilită, întrucât nici un studiu clinic publicat care să includă un număr mare de pacienți cu această patologie nu este disponibil la momentul întocmirii acestui ghid.*
 - *În general, aplicarea acestor regimuri terapeutice a determinat obținerea unor rate de răspuns la tratament care nu au depășit 50%, cu un număr mic de cazuri cu răspunsuri complete și cu durată mică de răspuns la tratament.*
 - *Asocierea gemcitabinei la cisplatinum și metilprednisolon, a determinat o rată de răspuns complet la tratament de 19%, într-un studiu clinic care a înrolat un număr mic de pacienți.*
 - *Regimul GIFOX a fost testat într-un studiu clinic care nu a inclus pacienți cu ALCL.*
2. Alemtuzumab
 - *Rezultatele studiilor clinice au arătat că alemtuzumab administrat în monoterapie sau asociat cu DHAP, a determinat rate de răspuns la tratament de 33%-61%, din care 33%-39% au fost răspunsuri complete; administrarea alemtuzumabului s-a însoțit de apariția unei toxicități substanțiale (infecții fatale) drept pentru care se impune monitorizarea acestor pacienți.*
 - *Alemtuzumabul fiind un anticorp monoclonal anti-CD52, nu trebuie administrat pacienților diagnosticați cu ALCL ale căror celule tumorale nu exprimă CD 52*
3. Pralatrexate*
4. Romidepsin*
5. Bendamustină*



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

* Rezultatele studiilor clinice au arătat că administrarea în monoterapie a aceste medicamente a determinat obținerea unor rate de răspuns complet la tratament de 11%-29% , însoțite de apariția unei toxicități acceptabile.

*Administrarea în monoterapie a acestor medicamente este recomandată în special pacienților vârstnici.

6. Brentuximab vedotin

- o Rezultatele unui studiu clinic au arătat că >50% dintre pacienții pretratați diagnosticați cu ALCL, ALK negativ, au prezentat un răspuns complet și durabil la tratamentul cu Brentuximab vedotin.

Până în prezent, nu există dovezi care să ateste că noile medicamente (pralatrexate, romidepsin, bendamustină, brentuximab vedotin) sunt superioare regimurilor terapeutice cu derivați de platină, ca de exemplu: DHAP, ESHAP, ICE.

Pacienților tineri și vârstnicilor, care se încadrează în criteriile de administrare a terapiilor indicate în această patologie, se recomandă aplicarea **chimioterapiei cu doze mari consolidată cu transplantul autolog de celule stem**, aceasta fiind **terapia standard** administrată în cazul formelor refractare sau în cazul recăderilor.

Pentru următoarele categorii de pacienți, se recomandă tratament paliativ, existând alternativa, înrolării în studii clinice în care se administrează unul din medicamentele: pralatrexate, romidepsin, bendamustină, brentuximab vedotin:

- pacienți tineri care nu îndeplinesc criteriile de administrare a terapiilor indicate în această patologie
- pacienți vârstnici care nu îndeplinesc criteriile de administrare a terapiilor indicate în această patologie.

Sunt descrise 4 situații pentru care există consensul specialiștilor:

1. în limfoamele cu celule T, tratamentul de linia a doua pentru recăderi sau formele refractare, trebuie să includă cel puțin unul din următoarele medicamente: platină, gemcitabină (*nivel de evidență IV, grad de recomandare B*)
2. transplantul autolog de celule stem trebuie luat în considerare pentru recăderi sau formele refractare ale ALCL, ALK negativ, dar și pentru alte tipuri de limfoame cu celule T (*nivel de evidență III, grad de recomandare B*)
3. transplantul alogenic cu celule stem pentru recăderi sau formele refractare ale limfoamelor cu celule T (ALCL, ALK negativ, TCL-NOS, AITL) s-a dovedit a fi singurul tratament cu intenție curativă pentru aceste categorii de pacienți (*nivel de evidență III, grad de recomandare: A*)
4. pacienții cu recăderi sau forme refractare ale limfoamelor cu celule T, ar trebui, când este posibil, să fie înrolați în studii clinice de fază I, sau II, în care se administrează medicamente de investigație clinică cu eficacitate demonstrată în studiile non-clinice (*nivel de evidență IV, grad de recomandare B*).

1.2. GHIDUL AMERICAN DE ONCOLOGIE





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

În versiunea 4 a ghidului clinic publicat în anul 2014 de către Societatea Americană de Oncologie (NCCN), pentru diagnosticul și tratamentul limfomului non-Hodgkin, sunt propuse următoarele terapii pentru limfomul sistemic anaplastic, cu celule mari, ALK pozitiv și negativ, recidivat sau refractar:

- ❖ pentru pacienții candidați pentru transplant cu celule stem
 - medicamente de investigație clinică, administrate în studii clinice (opțiune terapeutică preferată)
 - Belinostat (categoria 2B)
 - Brentuximab vedotin
 - DHAP (dexametazonă, cisplatină, cytarabină)
 - ESHAP (etoposidă, methylprednisolon, cytarabină, cisplatină)
 - EPOCH
 - GDP (gemcitabină, dexametazonă, cisplatină)
 - GemOx (gemcitabină, oxaliplatină)
 - ICE (ifosfamidă, carboplatină, etoposidă)
 - MINE (mesna, ifosfamidă, mitoxantron, etoposidă)
 - Pralatrexat
 - Romidepsin

- ❖ pentru pacienții care nu sunt candidați pentru transplantul cu celule stem
 - medicamente de investigație clinică, administrate în studii clinice (opțiune terapeutică preferată)
 - Alemtuzumab
 - Belinostat (categoria 2B)
 - Bortezomid
 - Brentuximab vedotin
 - EPOCH
 - Gemcitabină
 - Pralatrexat
 - Romidepsin
 - Radioterapie paliativă

În cazul eșecului la terapiile descrise mai sus, se recomandă:

- medicamente de investigație clinică, administrate în studii clinice
- terapie standard de susținere
- radioterapie paliativă.





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

În cazul în care se obține răspuns complet sau parțial la tratamentul administrat pentru recăderi, se recomandă consolidarea terapiei sau tratament adițional:

- transplant alogenic cu celule stem
- creșterea dozelor medicamentelor administrate pentru recăderi și transplant autolog cu celule stem
- medicamente de investigație clinică, administrate în studii clinice

1.3. GHIDUL BRITANIC DE HEMATOLOGIE

Ghidul britanic intitulat „*Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma)*”, datat iunie 2013, menționează că 60% dintre limfoamele anaplazice cu celule mari, sunt ALK pozitive, cu rate de supraviețuire semnificativ superioare comparativ cu formele ALK negative.

Pentru formele ALK pozitive se recomandă aplicarea următoarelor tratamente:

1. chimioterapie asociată- CHOP→terapie de primă linie
2. chimioterapie cu derivați de platină→terapie pentru recăderi
3. transplant de celule stem→ pentru recăderi

În privința terapiilor destinate formelor recidivante sau rezistente de ALCL, ALK pozitiv, ghidul amintește de studii clinice în care s-au administrat anticorpi monoclonali, cu rezultate încurajatoare în privința răspunsului la tratament.

Pentru formele ALK negative se recomandă administrarea regimului chimioterapic-CHOP (cyclophosphamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon).

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

Criteria 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 autorizat 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	25



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

membre ale UE – 19 țări	
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 **întrunește**, pentru indicația limfom anaplazic cu celule mari sistemic, recidivat sau refractar, **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 sistemic anaplazic cu celule mari, recidivat sau refractar.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
