



**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](http://www.anm.ro)

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN**

**INDICAȚIA: LIMFOM CUTANAT CU CELULE T CD30+ DUPĂ CEL PUȚIN 1 TRATAMENT  
SISTEMIC ANTERIOR**

Data depunerii dosarului	22.01.2018
Număr dosar	267

**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 tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior.	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).

### Informații suplimentare din RCP Adcetris:

#### **Grupe speciale de pacienți:**

**Insuficiență renală:** Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse.

**Insuficiență hepatică:** Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie atent monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse

**Vârșnici:** 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 LIMFOAMELE CUTANATE CU CELULE T**

Limfoamele cutanate primare alcătuiesc un grup heterogen de boli limfoproliferative non-Hodgkin care, în momentul diagnosticului, sunt localizate la nivelul tegumentului, fără a exista dovezi privind afectarea extracutanată. După limfoamele tractului gastrointestinal, limfoamele cutanate primare ocupă locul al doilea dpdv al frecvenței între limfoamele non-Hodgkin extranodale, având o incidență anuală estimată la 1/100,000 în țările vestice. Spre deosebire de limfoamele non-Hodgkin cu afectare nodală, derivate în marea lor majoritate din limfocite B, aproximativ 75% dintre limfoamele cutanate primare își au originea în diferite subseturi de limfocite T. Grupul limfoamelor cutanate primare cu celule T reunește astfel o multitudine de afecțiuni cu prezentări clinice, caracteristici histologice și implicații terapeutice diferite.

### **Clasificarea WHO-EORTC pentru limfoamele cutanate cu celule T (Organizația Mondială a Sănătății – Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului)**

Limfom cutanat cu celule T  
Mycosis fungoides  
    MF follicular  
    Reticuloză pagetoidă  
    Tegument lax granulomatos (granulomatous slack skin)  
Sindrom Sézary (SS)  
Afecțiuni limfoproliferative cutanate primitive CD30 pozitive  
    Limfom primitiv cutanat anaplazic cu celule mari  
    Papuloză limfomatoidă  
Limfom subcutanat cu celule T cu aspect de paniculită  
Limfom extraganglionar cu celule natural killer (NK)/ celule T, de tip nazal  
Limfom cutanat primitiv cu celule T periferice – de tip nespecificat  
    LCCT CD8+ epidermotrop agresivă (entitate provizorie)  
    Limfom cutanat cu celule T gamma-delta pozitiv (entitate provizorie)  
    LCCT cu celule pleomorfe mici/ medii CD4+ (entitate provizorie)

Diagnosticul și clasificarea limfoamelor cutanate primare se bazează pe criteriile clinice, histologice, imunofenotipice și genetice. Rezultatele obținute în urma examinării clinice și histopatologice dictează abordarea terapeutică. Transformarea în forme mai agresive de cancer determină un impact major asupra calității vieții acestor pacienți.

Formele frecvent întâlnite de limfom cutanat cu celule T sunt: mycosis fungoides, sindromul Sezary și afecțiunile limfoproliferative cutanate primitive CD30 pozitive.

Mycosis fungoides (MF) împreună cu sindromul Sezary (SS), considerat o lungă perioadă de vreme ca fiind varianta sa leucemică, constituie aproximativ două treimi din totalul limfoamelor cutanate primare. Vârsta de debut a bolii este considerată a fi între 55 și 60 de ani, însă diagnosticul de MF poate fi pozitiv și în cazul copiilor. Leziunile de debut sunt reprezentate de plăci eritematoase infiltrate discret, care pe parcursul anilor evoluează spre plăci cu un grad mai mare de infiltrare, ulterior spre leziuni tumorale, care se pot transforma în leziuni ulcerative, asociind determinări ganglionare.

Conform datelor din literatura de specialitate, incidența MF variază între 1/350,000 și 1/110,000, iar procentul de celule CD30 pozitive raportat în cazul MF este variabil (0-80%), însă în general este mic.



Sindromul Sezary (SS) este reprezentat de triada: eritrodermie exfoliativă, poliadenopatii și limfocite atipice prezente în circulația periferică. Rata anuală a incidenței în cazul SS este de 1/10,000,000. Cele mai multe cazuri au fost diagnosticate în timpul celei de-a cincea decade a vieții. Conform datelor din literatura de specialitate, procentul de celule CD30 pozitive raportat în cazul SS este 10%.

Rata de supraviețuire, atât în cazul MF cât și în cazul SS, depinde de stadiul evolutiv, însă rata de supraviețuire la 10 ani a pacienților cu MF este semnificativ mai mare decât a pacienților cu SS. De obicei decesul survine datorită apariției complicațiilor septic.

Afecțiunile limfoproliferative cutanate primitive CD30 pozitive, reprezintă aproximativ 30% dintre limfoamele cutanate cu celule T. Conform datelor din literatura de specialitate, procentul de celule CD30 pozitive raportat în cazul afecțiunilor limfoproliferative cutanate primitive CD30 pozitive este de >75%. În principal, acest grup include limfomul primitiv cutanat anaplazic cu celule mari (13%) și papuloza limfomatoidă (19%).

Limfomul primitiv cutanat anaplazic cu celule mari este diagnosticat, preponderent la persoane adulte, însă nu sunt excluși copiii sau adolescenții. Dpdv clinic pacienții prezintă la nivel cutanat tumori sau noduli solitari sau localizați (caracter ulcerativ), care pot regresa spontan dar și recidiva. Prognosticul în această afecțiune este foarte bun, fiind raportate rate de supraviețuire la 10 ani de 90%.

Papuloza limfomatoidă este diagnosticată la orice vârstă, mai frecvent, însă, la vârsta adultă (vârsta medie fiind de 45 de ani). Clinic se constată prezența unor papule eritematoase sau nodulare grupate în clustere sau diseminate în organism, cu localizare la nivelul trunchiului și membrilor. Leziunile pot deveni necrotice în centru. Leziunile regresează în mod spontan în decurs de 4 până la 8 săptămâni, însă alte leziuni pot să apară. Pacienții cu papuloza limfomatoidă prezintă un risc crescut de a dezvolta diverse afecțiuni maligne fie la nivel cutanat fie la nivelul ganglionilor limfatici, ca de exemplu MF sau limfomul Hodgkin. În general, prognosticul este foarte bun pentru pacienții cu papuloză limfomatoidă, rata de supraviețuire la 10 ani fiind de 100%.

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

Statutul de medicament orfan pentru brentuximab vedotin a fost acordat companiei Takeda Global Research and Development Center Ltd. din Regatul Unit (EU/3/11/939) de către Comisia Europeană la data de 11 ianuarie 2012, pentru tratamentul limfomului cutanat cu celule T.

La momentul acordării statutului de orfan, limfomul cutanat cu celule T afecta mai puțin de 2,2 din 10,000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 509,000,000 de locuitori (Eurostat 2012), reprezentând mai puțin de 112,000 pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10,000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului, pentru limfomul cutanat cu celule T erau disponibile terapii cu administrare topică cât și sistemică. Tratamentele topice autorizate pentru administrare în afecțiunea amintită erau reprezentate de: corticosteroizi, lumina ultravioletă, radiații X, iar medicamentele citotoxice, interferonul alfa și fotofereza erau opțiuni de terapii sistemice care puteau fi utilizate.

Comparativ cu aceste tratamente, medicamentul brentuximab vedotin, prezintă un mecanism de acțiune nou, preconizându-se a aduce un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu limfom cutanat cu celule T, conform informațiilor furnizate de către sponsor.



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.

Efectele produse de administrarea brentuximabului vedotin au fost evaluate pe modele experimentale, iar studiile clinice în care era testat acest medicament se aflau în desfășurare, la momentul depunerii dosarului. La acea dată, brentuximab vedotin era autorizat în SUA pentru tratamentul pacienților cu limfom Hodgkin și pentru pacienții cu limfom anaplazic cu celule mari. Ca terapie pentru limfomul cutanat cu celule T, brentuximab vedotin nu era autorizat în nici un stat membru al Uniunii Europene.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 9 noiembrie 2011 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru brentuximab vedotin.

Statutul de orfan a fost acordat ca urmare a îndeplinirii următoarelor criterii:

- severitatea bolii;
- existența metodelor alternative de diagnostic, prevenție sau tratament;
- statut de boală rară sau invetiția companiei este considerată a fi mult prea costisitoare.

În anul 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului brentuximab vedotin. Conform raportului publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA/977/2018) limfomul cutanat cu celule T este o afecțiune cronică, debilitantă, datorită prezenței tumorilor cutanate, ulcerărilor și eritrodermiei, afecțiune care asociază un risc vital, în privința formelor agresive de boală. S-a estimat că perioada de evoluție a limfomului cutanat cu celule T este de aproximativ 20 de ani, incidența acestei afecțiuni fiind apreciată la 0,1 per 10,000 de locuitori, iar prevalența la 2 per 10,000 de locuitori.

În privința metodelor de tratament existente au fost amintite recomandările ghidului Societății Europene de Oncologie (ESMO 2013) privind terapiile pentru cele mai frecvente tipuri de limfoame cutanate cu celule T, respectiv MF și SS. Pentru pacienții cu MF, încadrați în stadiile IA și IB, este recomandată administrarea de steroizi topici, PUVA, UVB și agenți citostatici (mecloretamină și carmustină). Pacienții cu plăci infiltrate și tumori, sau pacienții refractari la terapii ce țintesc tegumentul, sunt tratați cu o asociere de PUVA și interferon-alfa sau PUVA și retinoizi, sau o asociere între interferon alfa și retinoizi. Pacienților cu boala avansată și refractară, li se administrează gemcitabină sau doxorubicină.

În cazul sindromului Sezary este necesar tratament sistemic. PUVA sau alte tratamente ce țintesc tegumentul sunt folosite ca terapie adjuvantă.

Au fost menționate și alte medicamente utilizate pentru tratamentul limfoamelor cutanate cu celule T: bexarotene, clormetină, bleomycină, clorambucil, ciclofosamidă, dexometazonă, doxorubicină, metotrexat, lomustină, mitoxantronă, interferon alfa, vinblastină, vincristină.

Pentru justificarea existenței beneficiului semnificativ adus de terapia cu brentuximab vedotin au fost prezentate rezultatele studiului clinic de fază III, ALCANZA. Având un design deschis, fiind randomizat și multicentric, acest studiu a urmărit eficacitatea și siguranța brentuximabului vedotin versus terapia convențională, pentru pacienții diagnosticați cu limfom cutanat cu celule T, CD30+, pretratați cu cel puțin o terapie sistemică sau cu radioterapie. Un număr de 128 de pacienți adulți cu diagnostic confirmat histologic de MF sau de limfom cutanat anaplazic cu celule mari au fost considerați eligibili pentru studiu. Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra



brentuximab vedotin (în doză de 1,8 mg/kg o dată la 3 săptămâni, până la 16 cicluri de tratament) sau medicamentul ales de către medical investigator dintre metotrexat (în doză de 5-50 mg administrat săptămânal, până la 48 de săptămâni) și bexaroten (în doză de 300mg/m<sup>2</sup> administrată o dată pe zi, timp de 48 de săptămâni). Medicamentele investigate au fost administrate pacienților până la înregistrarea progresiei bolii sau apariția de toxicități inacceptabile.

Obiectivul principal a fost reprezentat de rata de răspuns obiectiv cu durata de cel puțin 4 luni, iar printre obiectivele secundare s-au numărat rata de răspuns complet și rata de supraviețuire fără progresia bolii.

Rezultatele obținute sunt prezentate succint în tabelul următor.

**Tabel 1: Rezumatul rezultatelor obținute în studiul ALCANZA**

	<b>Brentuximab vedotin N=64</b>		<b>Medicamentul ales de medic (metotrexat sau bexaroten) N=64</b>
<b>Rata de răspuns obiectiv care durează cel puțin 4 luni conform IRF</b>			
<b>N (%)</b>	<b>36 (56,3)</b>		<b>8 (12,5)</b>
<b>Diferența procentuală (ÎI 95%)</b>		<b>43,8 (29,1; 58,4)</b>	
<b>Valoarea p</b>		<b>&lt;0,001</b>	
<b>Răspuns complet conform IRF</b>			
<b>N (%)</b>	<b>10 (15,6)</b>		<b>1 (1,6)</b>
<b>Diferența procentuală (ÎI 95%)</b>		<b>14,1 (-4,0; 31,5)</b>	
<b>Valoarea p</b>		<b>0,0046</b>	
<b>Supraviețuire fără progresia bolii, conform IRF</b>			
<b>Mediana (luni)</b>	<b>16,7</b>		<b>3,5</b>
<b>Raport de risc</b>		<b>0,270</b>	
<b>ÎI 95%</b>		<b>(0,17; 0,43)</b>	
<b>Valoare p ajustată</b>		<b>&lt; 0,001</b>	

ÎI-interval de încredere

IRF –Comisie Independenta de Investigatori

Cu privire la medicamentele comparator utilizat în studiu, experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului au considerat că acestea reprezintă tratamentul standard pentru anumite tipuri de limfoame cutanate cu celule T și au concluzionat că beneficiul terapeutic determinat de administrarea de brentuximab vedotin este superior medicamentelor utilizate drept comparator (metotrexat sau bexaroten).

Ulterior, experții evaluatori au analizat beneficiul adus de brentuximab vedotin versus interferon-A, utilizând comparația indirectă propusă de către sponsor, care s-a bazat pe rezultatele studiului clinic ALCANZA și a studiilor clinice care au înrolat pacienți cu limfoame cutanate cu celule T în care medicamentul testat a fost IFN -alfa, precum și a informațiilor prevăzute în RCP Roferon-a.

Au fost efectuate 2 comparații brentuximab vedotin versus IFN alfa:

1. o comparație privind rata de răspuns global obținută în studiul ALCANZA versus rata de răspuns global menționată în RCP Roferon-A, care atestă dpdv numeric un avantaj clinic relevant pentru brentuximab vedotin versus IFN-alfa;
2. o comparație privind mediana timpului până la administrarea tratamentului următor, obținută în cadrul studiului ALCANZA (14.3 luni) versus cea raportată în urma analizei retrospective realizată de Hughes și colaboratorii (Blood 2015;125(1):71-81). Analiza retrospectivă a fost efectuată utilizând datele provenite de la



198 de pacienți diagnosticați cu MF și SS care au urmat terapii sistemice. Timpul până la administrarea tratamentului următor a fost de aproximativ 8,7 luni, conform analizei retrospective și de 14,3 luni, conform rezultatelor studiului clinic ALCANZA.

**Tabel 2: Eficacitatea brentuximabului vedotin din studiul ALCANZA versus eficacitatea din studiile în care a fost evaluat IFN**

Terapie	Rata de răspuns obiectiv	Rata de răspuns obiectiv care durează cel puțin 4 luni conform IRF	Mediana timpului până la următoarea analiză a terapiei (luni)	Timpul până la administrarea tratamentului următor 95% ÎI (luni)
Studiul ALCANZA				
Brentuximab vedotin	67,2%	56,3% (44,1 ; 68,4)	14,3	12,5 ; 20,4
Comparator	20,3%	12,5 % (4,4 ; 20,6)	5,5	3,6 ; 7,2
Bexaroten	26,3%	15,8 % (4,2 ; 27,4)	6,6	4,2 ; 8,3
Metotrexat	11,5%	7,7% (0,9 ; 25,1)	4,6	2,4 ; 6,4
IFN-α	58% (b)	Nu se aplică	8,7 (c)	6,0 ; 18,0

b= RCP Roferon-a ; c=Hughes et al., Blood 2015; 125 (1): 71-81

Cu privire la studiul ALCANZA, sponsorul a precizat că 26 dintre pacienții care au fost alocați pe brațul cu brentuximab vedotin și respectiv 28 dintre pacienții înrolați pe brațul cu medicamentul comparator, au primit în prealabil interferon. Pentru acești pacienți, rata de răspuns obiectiv care s-a obținut a fost 54% și respectiv 7%. Experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane au considerat că aceste informații sunt deosebit de importante confirmând beneficiul terapeutic adițional prezentat de brentuximab vedotin, în cazul pacienților tratați inițial cu interferon.

Concluzia experților evaluatori a fost că datele clinice prezentate de către sponsor demonstrează creșterea duratei răspunsului clinic cu brentuximab vedotin, comparativ cu terapia standard, în cazul pacienților tratați în prealabil cu cel puțin o terapie, incluzând pacienți care au primit interferon.

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 ÎN LIMFOMUL CUTANAT CU CELULE T CD30+**

### **4.1. GHIDUL EUROPEAN DE ONCOLOGIE**

Recomandările ghidului european de oncologie intitulat „*ESMO Clinical Practice Guidelines on primary cutaneous lymphomas*” publicat pe site-ul oficial al societății medicale de oncologie în data de 6 iunie 2018 sunt:

- pentru mycosis fungoides și variantele sale:
  - ✓ se recomandă o abordare terapeutică conservatoare adaptată în funcție de stadiu;
  - ✓ se recomandă utilizarea terapiilor ce vizează tegumentul, respectiv steroizi topici, PUVA, nb-UVB sau mecloretamină, pentru pacienții încadrați în stadiile incipiente (stadiul IA-IIA);
  - ✓ la pacienții care prezintă una sau mai multe plăci infiltrate sau tumori infectate (stadiul IIB), este recomandată aplicarea adițională de radioterapie locală în doză mică [III, A];
  - ✓ radioterapia locală poate fi tratamentul curativ pentru pacienții cu MF cu leziune unică [IV, A];



- ✓ pentru pacienții cu plăci infiltrate extinse și tumori sau pentru pacienții refractari la terapiile ce țintesc tegumentul, se recomandă asocierea PUVA+IFN, sau PUVA+retinoizi (inclusiv bexaroten), sau asocierea dintre IFN $\alpha$  și retinoizi;
- ✓ pentru pacienții refractari la tratamentul administrat, sau încadrați în stadiile avansate de boală, se recomandă administrarea de gemcitabină sau doxorubicină;
- ✓ pentru pacienții tineri cu MF progresivă și refractari la tratament, se recomandă instituirea transplantului alogenic.
  - pentru sindromul Sézary:
    - ✓ se recomandă tratament sistemic, în asociere cu terapiile ce țintesc tegumentul precum PUVA, sau steroizi cu administrare topică;
    - ✓ fotofereza extracorporeală asociată sa nu cu IFN $\alpha$ , retinoizi, PUVA reprezintă una dintre opțiunile de tratament;
    - ✓ mogulizumab reprezintă altă opțiune de tratament care a demonstrat eficacitate semnificativă în cazul SS;
    - ✓ pentru pacienții tineri cu MF progresivă și refractari la tratament, se recomandă instituirea transplantului alogenic;
    - ✓ alentuzumab în doză mică, monoterapia cu gemcitabină, sau cu doxorubicină lipozomală pegilată, asocieri chimioterapice și transplantul allogenice sunt recomandate ca opțiuni terapeutice de linia a II-a.
  - pentru afecțiuni limfoproliferative cutanate primitive CD30 pozitive:
    - ✓ în cazul ciatricilor sau a leziunilor multiple papulonodulare, se recomandă tratamentul cu doze mici de MTX și PUVA;
    - ✓ pentru leziunile cutanate solitare, se recomandă radioterapia ca tratament de primă intenție;
    - ✓ pentru leziunile multiple cutanate se recomandă doze mici de MTX sau radioterapie;
    - ✓ brentuximabul vedotin trebuie luat în considerare pentru pacienții cu leziuni multiple cutanate refractare la terapiile convenționale și în cazul pacienților care prezintă afectare extracutanată a bolii;
    - ✓ terapiile de asociere chimioterapice sunt indicate la pacienții care prezintă manifestări extracutanate.

Sunt amintite în ghidul societății de oncologie medicală, rezultatele studiilor clinice în care a fost evaluată eficacitatea medicamentului brentuximab vedotin în cazul pacienților diagnosticați cu limfom cutanat cu celule T.

În studiile de faza II care au inclus 28 de pacienți cu MF, cu CD 30+, care prezentau recăderi sau erau considerați refractari la tratamentul inițiat, administrarea de brentuximab vedotin a determinat obținerea unei rate de răspuns global de 54%, a unei mediane a timpului până la răspuns de 12 săptămâni și a unei mediane a duratei răspunsului la tratament de 32 de săptămâni, obținută independent de gradul expresiei CD30.

Conform rezultatelor obținute în cazul unui alt studiu de faza II, rata de răspuns global la terapia cu brentuximab vedotin a fost de 70%, medicamentul evaluat fiind administrat unui grup de 32 pacienți cu MF și SS care prezentau recăderi sau erau considerați refractari la tratamentul administrat, cu o expresie variată a nivelelor CD30.

Rezultatele unui studiu clinic recent de faza III, care a comparat brentuximab vedotin cu medicația aleasă de medicul investigator, respectiv metorexat sau bexaroten, au arătat că brentuximabul vedotin se asociază cu o rată de răspuns global de cel puțin 4 luni de 75 % și cu o rată de răspuns complet de 31% în cazul pacienților diagnosticați cu limfom primitiv cutanat anaplazic cu celule mari, comparativ cu o rată de răspuns global de cel puțin 4 luni de 20% și cu o rată de răspuns complet de 7%, obținute în cazul pacienților tratați cu metotrexat sau bexaroten.





Într-un alt studiu de fază III, la care au participat 128 de pacienți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (inclusiv 97 pacienți cu MF) care fie prezentau recăderi fie erau refractari la terapia administrată în prealabil, administrarea de brentuximab vedotin a fost asociată cu o rată de răspuns global de cel puțin 4 luni de 50% și cu o rată de răspuns complet de 10% versus o rată de răspuns global de cel puțin 4 luni de 10% și o rată de răspuns complet de 0% obținute cu metotrexat sau bexaroten.

Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 15,9 luni în grupul tratat cu brentuximab vedotin comparativ cu 3,5 luni în grupul de control.

#### 4.2. GHIDUL AMERICAN DE ONCOLOGIE

În versiunea 5 a ghidului clinic publicat în anul 2018 de către Societatea Americană de Oncologie (NCCN) pentru limfomul cutanat cu celule T CD30+, sunt propuse următoarele terapii:

1. Terapie locală:

- corticosteroizi locali
- chimioterapie locală (mecloretamină)
- radiații locale
- topice cu retinoizi (bexaroten, tazaroten)
- fototerapii (UVB,PUVA)

2. Terapie sistemică:

- retinoizi (bexarotene, acid retinoic)
- interferon (interferon alfa, interferon gamma)
- HDAC inhibitori (varinostat romidepsin)
- fotofereză extracorporeală
- methotrexat
- brentuximab vedotin
- mogulizumab.

#### 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 cutanat cu celule T CD30+ după cel puțin 1 tratament sistemic anterior,, sunt listate în tabelul următor:





**Tabel 3: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului brentuximab vedotin cu indicația: „limfom cutanat cu celule T CD30+ dupa cel puțin 1 tratament sistemic anterior”**

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	09.04.2018	[G18-01]	Accesibil doar in limba germana
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
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>

## 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 cutanat cu celule T CD30+ dupa cel puțin 1 tratament sistemic anterior**”, **punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, 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 cutanat cu celule T CD30+ dupa cel puțin 1 tratament sistemic anterior**”.

**DETM**

**Dr. Cristiana Suci Livadaros**