



MINISTERUL SĂNĂȚII
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

NIVOLUMABUM

INDICAȚIA: monoterapie pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin la adulți

Data depunerii dosarului	09.10.2017
Număr dosar	31501

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nivolumabum

1.2. DC: Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ▼

1.3 Cod ATC: L01XC17

1.4. Data eliberării APP: 23.11.2016

1.5. Detinatorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG - Marea Britanie

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajelor	cutie x 1 flacon din sticlă de tip I x 4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă (40 mg nivolumab) cutie x 1 flacon din sticla de tip I x 10 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă (100 mg nivolumab)

1.8. Preț conform CaNaMed ediția martie 2017, actualizată la data de 1.02.2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	40 mg – 2817.00 lei 100 mg – 6936.22 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	40 mg – 2817.00 lei 100 mg – 6936.22 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Opdivo 10mg/ml [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Opdivo, în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți.	Doza recomandată de Opdivo este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni. DDD nu este menționată.			Nu este specificată durata medie a tratamentului. În studiile clinice administrarea nivolumabului a continuat până la progresia bolii sau apariția toxicităților inacceptabile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI nivolumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „*tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți*” [2].



Necesitatea introducerii nivolumabului în practica medicală actuală din Franța

Limfomul Hodgkin este o hemopatie malignă, raportată cu o frecvență mică, asociată cu proliferarea tumorală a celulelor limfoide, proces care se desfășoară la nivelul unui organ limfoid sau la nivelul mai multor organe limfoide, cu posibilitate de extindere la nivel extraganglionar. Diagnosticul se bazează pe rezultatele biopsiei ganglionare care evidențiază prezența celulelor Reed Sternberg într-un mediu inflamator (limfocite T, limfocite B și alte celule aparținând sistemului imunitar).

Incidența limfomului Hodgkin este considerată stabilă la nivel global, fiind raportate aproximativ 2.000 de cazuri noi în Franța, dintre care 55% au fost observate la bărbați. Au fost raportate două vârfuri de incidență: primul în perioada de adult tânăr (20 - 30 de ani), iar cel de-al doilea, după vârsta de 60 de ani.

Limfomul Hodgkin afectează copii și adolescenții, debutul acestei afecțiuni, înainte de vârsta de 5 ani, fiind excepțional.

Clasificarea propusă de Organizația Mondială a Sănătății prevede următoarele forme de limfom Hodgkin :

- limfom Hodgkin în care predomină limfocitele ganglionare (5%), cel mai adesea CD 30 negativ
- limfom Hodgkin clasic (95%) ce include 4 subtipuri histologice: forma sclero-nodulară (40-70%), forma cu celularitate mixtă (30-50%), forma cu predominanță limfocitară și forma cu depleția limfocitară.

Unul dintre medicamentele care a primit autorizația Agenției Europene a Medicamentului pentru administrarea în limfomul Hodgkin clasic este medicamentul Opdivo.

Forma clasică asociază un prognostic bun, rata de supraviețuire la 5 ani fiind de aproximativ 85%. Ratele crescute de vindecare după administrarea tratamentului de primă linie au fost explicate prin sensibilitatea limfomului Hodgkin clasic la chimioterapie și radioterapie. Recidivele au fost raportate în 10 până la 30% din cazuri, gradele de severitate fiind variate, în funcție de momentul debutului afecțiunii, localizarea și vârsta pacientului.

Tratamentul de primă intenție, stabilit printr-un protocol de administrare a chimioterapiei, este reprezentat de asocierea ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină) sau BEACOPP (bleomicină, etopozidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină, prednison) urmată de radioterapia teritoriilor ganglionare afectate, în cazul formelor localizate. Alegerea protocolului chimioterapic și a protocolului de radioterapie este decisă de factorii prognostici, de forma bolii (avansată sau localizată) și de complicațiile potențiale pe termen lung.

Obținerea unui răspuns complet la tratamentul de prima intenție este, în general, observată la mai mult de 80% dintre pacienți. Diagnosticarea în stadiile avansate de boală se asociază cu un prognostic slab în ceea ce privește răspunsul terapeutic, fiind raportate 30 până la 40% recăderi după tratamentul inițial.

În cazul recidivei după administrarea tratamentului de primă linie, strategia terapeutică abordată ulterior depinde de anumiți factori de prognostic (recidiva <12 luni de la încheierea tratamentului, stadiul avansat, simptome de tip B prezente, > 2 linii de chimioterapie utilizate, vârsta pacientului, ...). Terapia aplicată în această situație, este reprezentată de polichimioterapie asociată cu autogrefa de celule stem hematopoietice.



Pentru pacienții tineri fără comorbidități prezente, asocierile IGEV (ifosfamida, gemcitabină și vinorelbina) sau ICE (ifosfamidă, carboplatină și etoposidă) înainte de autogrefă sunt de obicei recomandate, fără a exista un consens oficial.

Pentru pacienții cu vârstă înaintată sau pentru cei care prezintă comorbidități, sunt propuse scheme chimioterapice mai puțin intense (DHAP, MINE). Aceste tratamente permit obținerea unei remisiuni complete și durabile la aproximativ 50% dintre pacienți.

În al treilea rând, pentru anumite categorii de pacienți precum:

- pacienții refractari
- pacienți care au prezentat recidive post administrare de transplant autolog de celule stem
- pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant,

se recomandă tratamentul cu brentuximab vedotin (medicament autorizat centralizat în anul 2012).

Tratamentul standard nu este definit pentru situațiile în care au fost raportate recidive post chimioterapie intensivă, asociate transplantului autolog de celule stem și tratamentului cu brentuximab vedotin.

Pentru pacienții cu multiple recidive, Ghidul Societății Europene de Oncologie (ESMO) publicat în anul 2014 recomandă monoterapia cu gemcitabină și bendamustină, iar recomandările ghidului american de oncologie (National Comprehensive Cancer Network) menționează bendamustina și lenalidomida. În cazul unui răspuns bun la tratament, poate fi luată în considerare efectuarea unei alogrefe cu celule stem hematopoietice.

Opțiunile terapeutice sunt insuficiente în cazul pacienților cu recidive multiple, înregistrate posttransplant și postadministrare de brentuximab vedotin.

Comparatori considerați adecvați

1. Medicamente

Tratamentul standard, respectiv linia a 4-a terapeutică nu a fost definit pentru recidivele raportate post chimioterapie intensivă, post transplant autolog de celule stem și post tratament cu brentuximab vedotin.

Ghidurile de oncologie europene și americane (ESMO 2014, National Comprehensive Cancer Network) recomandă tratamente paliative administrate în monoterapie, cu medicamente care nu au primit autorizație de punere pe piață (gemcitabină, bendamustină sau lenalidomidă).

Niciun medicament nu are o autorizație de comercializare comparabilă cu cea a medicamentului Opdivo.

2. Terapie nemedicamentoasă

În cazul existenței mai multor recidive, la pacienții considerați eligibili, efectuarea unei alogrefe cu celule stem reprezintă una dintre abordările terapeutice, prevăzută în cadrul protocolului de recuperare.

Analiza datelor disponibile

Compania solicitantă a depus următoarele studii spre evaluare:

- 1 studiu de fază I de escaladare a dozei (studiul clinic cu protocol CA209039) care a inclus 94 de pacienți cu diverse hemopatii maligne, dintre care 23 de pacienți adulți au fost diagnosticați cu limfom Hodgkin



clasic. 15 dintre cei 23, au prezentat recidive sau au fost considerați refractari după inițierea transplantului autolog de celule stem și a tratamentului cu brentuximab vedotin. Obiectivul principal a fost reprezentat de determinarea dozei toxice limitante, dozei maxime tolerate și a dozei recomandate de nivolumab. Obiectivul studiului și heterogenitatea populației de pacienți înrolați, au determinat experții francezi să excludă din evaluarea tehnică acest studiu.

- 1 studiu de fază II (CA209205), care a evaluat eficacitatea nivolumabului în 4 cohorte:
 - ✓ Cohorta A: a inclus pacienți care au prezentat eșec post transplant autolog de celule stem, netratați în prealabil cu brentuximab vedotin
 - ✓ Cohorta B: a inclus pacienți care au prezentat eșec post transplant autolog de celule stem și post administrare de brentuximab vedotin
 - ✓ Cohorta C: a inclus pacienți tratați în prealabil cu brentuximab vedotin, anterior sau după efectuarea transplantului autolog de celule stem
 - ✓ Cohorta D: a inclus pacienți naivi la transplantul autolog de celule stem.

Studiul clinic cu protocol CA209205

Obiectiv principal: evaluarea eficacității și siguranței administrării tratamentului cu nivolumab la pacienții adulți diagnosticați cu limfom Hodgkin clasic, cu transplant anterior autolog de celule stem

Design: studiu deschis, cu un singur braț de tratament, cu multiple cohorte

Data și locul desfășurării studiului: studiu în curs de desfășurare în 34 de centre din 10 țări (Germania, Austria, Belgia, Canada, Spania, Statele Unite ale Americii, Italia, Olanda, Republica Cehia și Regatul Unit)
Perioadele de includere au fost, după cum urmează:

- Cohorta A: 19 septembrie 2014 - 20 februarie 2015
- Cohorta B: 26 august 2014 - 6 august 2015
- Cohorta C: 13 februarie 2015 - 3 septembrie 2015
- Cohorta D: în desfășurare.

Populația studiată: pacienți adulți cu limfom Hodgkin clasic cu antecedente de transplant autolog de celule stem

Criteria generale de includere:

- vârsta peste 18 ani
- diagnostic de limfom Hodgkin clasic
- eșec post transplant autolog de celule stem ± brentuximab vedotin
- administrarea chimioterapiei în doze mari înainte de efectuarea transplantului autolog de celule stem
- prezența a cel puțin unei leziuni cu diametru > 15 mm evidențiată prin tehnică imagistică transversală, cu 2 diametre perpendiculare pe CT (sau RMN) măsurabile și care captează fluorodeoxiglucoză în timpul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET)
- Scor ECOG ≤ 1



Cohorta A – a inclus pacienți naivi la brentuximab, care au prezentat unul dintre criteriile propuse în 2007 de Grupul Internațional de Lucru pentru limfom Hodgkin:

- absența documentată a răspunsului complet la 90 de zile post transplant autolog de celule stem recent efectuat *sau*
- recidiva documentată a bolii după obținerea unui răspuns complet, *sau* progresia bolii după obținerea unui răspuns parțial *sau* stabilizarea bolii

Cohorta B - a inclus pacienți care au înregistrat eșec post transplant autolog de celule stem și brentuximab, dar care au prezentat unul dintre următoarele criteriile stabilite în 2007 de către Grupul Internațional de Lucru pentru limfom Hodgkin:

- absența unui răspuns complet sau parțial după tratamentele administrate recent
- recidiva documentată a bolii după obținerea unui răspuns complet, sau progresia bolii după obținerea unui răspuns parțial sau stabilizarea bolii

Cohorta C - a inclus pacienți care au înregistrat eșec post transplant autolog de celule stem, tratați cu brentuximab (administrat înainte și/sau după transplantul autolog de celule stem) și care au prezentat unul dintre următoarele criteriile stabilite în 2007 de către Grupul Internațional de Lucru pentru limfom Hodgkin:

- absența documentată a răspunsului complet la 90 de zile post transplant autolog de celule stem efectuat recent *sau*
- absența răspunsului complet sau parțial după chimioterapia sau radioterapia efectuată recent *sau*
- recidiva documentată a bolii după obținerea unui răspuns complet, *sau* progresia bolii după obținerea unui răspuns parțial *sau* stabilizarea bolii

Cohorta D - a inclus pacienți recent diagnosticați și naivi la tratament

Criterii principale de non-includere:

- prezența documentată a limfomului sistemului nervos central sau limfomului Hodgkin nodular cu predominanța limfocitară
- boala autoimună evolutivă, confirmată sau suspectată
- prezența bolii pulmonare interstițiale active
- boală care necesită tratament sistemic cu corticosteroizi la o doză > 10 mg / zi de prednison sau alte terapii imunosupresoare administrate în decurs de 14 zile înainte de includerea în studiu. Administrarea corticosteroizilor inhalatori sau topici în doze echivalente cu 10 mg /zi prednison a fost permisă în absența bolii autoimune active;
- administrarea tratamentului cu brentuximab vedotin înainte de efectuarea transplantului autolog de celule stem (pentru cohortele A și B)
- efectuarea transplantului autolog de celule stem ≤ 90 de zile înainte de includerea în studiu;
- antecedente de tratament cu carmustină ≥ 600 mg / m²
- antecedente de tratament cu anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4;
- antecedente de alogrefă de celule stem.



Tratament administrat:

- Pentru cohortele A, B și C a fost inițiat tratamentul cu nivolumab administrat în doză de 3mg/kg în perfuzie intravenoasă, la fiecare 2 săptămâni.

Cohorta A- nr. de pacienți înrolați 63

Cohorta B- nr. de pacienți înrolați 80

Cohorta C- nr. de pacienți înrolați 100

Cohorta D- înrolarea pacienților nu a fost finalizată

În cazul în care s-a obținut un răspuns complet terapeutic timp de 1 an, s-a permis întreruperea medicației de studiu pentru pacienții din cohorta C, terapia de studiu putând fi reinițiată după raportarea episoadelor de recădere.

Tratamentul pentru toate cohortele a fost administrat până la înregistrarea progresiei bolii sau apariția toxicităților inacceptabile. Protocolul de studiu a prevăzut continuarea medicației de studiu, în pofida progresiei bolii, pentru categoria de pacienți pentru care beneficiul clinic încă există.

Primele evaluări ale tumorii au fost efectuate la 9 săptămâni, după administrarea nivolumabului și au continuat pe parcursul desfășurării studiului până la progresia bolii sau întreruperea tratamentului.

Criteriu principal de evaluare:

Rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost definită ca procentul de pacienți care au obținut un răspuns terapeutic complet sau parțial, evaluat de un comitet științific independent, în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru pentru Limfom definite în anul 2007.

Criterii de evaluare secundare:

Durata răspunsului a fost apreciată de către comitetul științific independent și a fost definită ca perioada de timp cuprinsă între înregistrarea primului răspuns (parțial sau complet) și prima raportare documentată a progresiei bolii

Rata de răspuns complet și durata răspunsului complet

Rata de răspuns parțial și durata răspunsului parțial

Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS-progression free survival), evaluată de comitetul științific independent, a fost definită ca perioada de timp cuprinsă între inițierea tratamentului cu nivolumab și data la care a fost înregistrată progresia bolii sau decesul pacientului indiferent de cauze

Supraviețuirea globală definită ca perioada de timp cuprinsă între inițierea tratamentului cu nivolumab și data la care a fost înregistrat decesul pacientului indiferent de cauze

Calitatea vieții a fost apreciată cu ajutorul chestionarului EORTC-QLQ-C30 și a scalei vizual analogică EQ-5D.

Experții francezi au analizat datele provenite de la cohortele B și C.



Rezultate

➤ **Eficacitate**

Eficacitatea și siguranța nivolumabului (administrat în monoterapie în doză de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni, pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic cu recăderi sau refractar, la pacienți cu antecedente de transplant autolog de celule stem și de terapie cu brentuximab vedotin), au fost evaluate într-un studiu de fază II, cu un singur braț de tratament, cu mai multe cohorte, nefinalizat la data evaluării tehnice (Studiul CA209205).

Dintre cele 4 cohorte constituite, două au inclus pacienți a căror patologie a respectat indicația aprobată de Agenția Europeană a Medicamentului pentru nivolumab:

- cohorta B (n = 80): a inclus pacienți care au prezentat recidive sau au fost considerați refractari după efectuarea transplantului autolog de celule stem și administrare de brentuximab vedotin;
- cohorta C (n = 100): a inclus pacienți care au prezentat recidive sau au fost considerați refractari la tratamentul cu brentuximab vedotin administrat înainte și/sau după transplantul autolog de celule stem.

Mediana vârstei pacienților înrolați a fost de 37 de ani în cohorta B și respectiv de 32 de ani în cohorta C. Valoarea scorului ECOG a fost 0 pentru majoritatea pacienților incluși în cele două cohorte (52,5% în cohorta B și 50,0% în cohorta C).

La momentul includerii în studiu, majoritatea pacienților au fost încadrați în stadiul IV de boală (67,5% în cohorta B și 61% în cohorta C). Mediana numărului de tratamente instituite anterior a fost de 4 în cohorta B (între 3 și 15) și în cohorta C (între 2 și 9).

În cohorta C, 57 de pacienți au primit brentuximab vedotin după efectuarea transplantului autolog de celule stem, 33 de pacienți au primit brentuximab vedotin înainte de efectuarea transplantului autolog de celule stem, iar 8 dintre pacienți au primit acest tratament înainte și după instituirea transplantului.

Rezultatele disponibile au provenit din:

- analizele primare de evaluare a eficacității efectuate pentru cohortele B și C- mediana perioadei de urmărire a fost de 9 luni (perioada 05/11/2015 - 16/04/2016)
- analiza de monitorizare a răspunsului clinic, aplicată cohortei B- mediana perioadei de urmărire a fost de 15,4 luni (16/04/2016).

În Cohorta B, rata de răspuns obiectiv (obiectivul primar) a fost de 66,3% (95% CI [54,8; 76,4]), 7 pacienți (8,8%) obținând un răspuns complet.

În Cohorta C, rata de răspuns obiectiv (criteriul principal de evaluare) a fost de 73% (95% CI [63,2; 81,4]), 17 pacienți prezentând un răspuns complet (17,0%).

Analizele subgrupurilor efectuate în cohorta B au sugerat rate de răspuns identice, indiferent de nivelul expresiei PD-L1 și al modificării cromozomiale 9p24.1.

Durata mediană a răspunsului obiectiv a fost de 7,8 luni în cohorta B și 7,0 luni în cohorta C. Timpul median de răspuns obiectiv a fost de 2,1 luni în ambele cohorte. Mediana PFS a fost de 10,0 luni în cohorta B și 11,2 luni în cohorta C, într-un context în care datele provenite de la 70% dintre pacienți nu au fost luate în considerare (tratament nefinalizat).

După o monitorizare de 15,4 luni aplicată cohortei B (analiză de urmărire pe 16/04/2016), supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 14,8 luni.



Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în Cohorta B sau C, conform analizei principale sau analizei de monitorizare ce a vizat doar cohorta B.

Datele provenite din cohorta B nu au sugerat un impact negativ determinat de administrarea nivolumabului asupra calității vieții.

Rezultatele obținute în privința eficacității nivolumabului sunt sintetizate în tabelul următor:

Tabel 1: Rezultatele studiului clinic CA209-205

	Cohorta B N=80		Cohorta C N=100
	Analiza principală (05/10/2015)	Analiza de monitorizare (6/04/2016)	Analiza principală (16/04/2016)
Durata mediană a urmăririi (luni)	8,92	15,44	8,84
Criteriu principal de evaluare			
ORR, n (%) [IC95]	53 (66,3) [54,8 ; 76,4]	54 (67,5) [56,1 ; 77,6]	73 (73,0) [63,2 ; 81,4]
Răspuns obținut, n(%)			
Răspuns complet [IC95]	7 (8,8) [3,6 ; 17,2]	6 (7,5) [2,8 ; 15,6]	17 (17,0) [10,2 ; 25,8]
Răspuns parțial [IC95]	46 (57,5) [45,9 ; 68,5]	48 (60,0) [48,4 ; 70,8]	56 (56,0) [45,7 ; 65,9]
Boală stabilă	18 (22,5)	17 (21,3)	17 (17,0)
Recădere sau progresia bolii	6 (7,5)	7 (8,8)	6 (6,0)
Răspuns care nu a putut fi determinat	3 (3,8)	2 (2,5)	4 (4,0)
Răspuns neraportat	0	0	0
Alte criterii de evaluare			
Mediana supraviețuirii fără progresia bolii (luni) [IC95]	9,99 [8,41 ; NA]	14,78 [11,33 ; NA]	11,17 [8,51 ; NA]
Mediana supraviețuirii globale (luni) [IC95]	Nu a fost stabilită	Nu a fost stabilită	Nu a fost stabilită

➤ **Siguranță**

Cele mai frecvente evenimente adverse asociate tratamentului (> 10%) au fost: fatigabilitatea (21,4%), diareea (14,8%), reacții legate de perfuzie (14%), erupții cutanate (11,5%) și greață (10,3%).

Evenimentele adverse de grad 3-4, asociate tratamentului au fost 21% (n = 51), cu creșterea predominantă a enzimelor hepatice (lipaza [3,7%], ASAT [1,6%], ALT [2,5%]) și neutropenie (3,3%).

În studiul cu protocol CA209205 au fost raportate un număr mare de reacții acute grefă-contra-gazdă. Dintre cei 35 de pacienți tratați cu alogrefă de celule stem hematopoietice, după întreruperea tratamentului cu nivolumab:

- 14/35 (40%) au prezentat reacție acută grefă-contra-gazdă în decurs de 100 de zile de la transplant
- 4/14 pacienți (29%) au prezentat reacție acută grefă-contra-gazdă de grad 4
- 2/35 pacienți (5,7%) au decedat datorită apariției complicațiilor cauzate de alogrefă, după administrarea de nivolumab.



Datele compilate prezentate în EPAR indică faptul că 6/40 pacienți (15%) au decedat în urma apariției complicațiilor cauzate de alogrefă, după administrarea de nivolumab. Deși datele sunt limitate, în EPAR se menționează că nu este exclusă o relație între creșterea cazurilor de reacție acută grefă contra gazdă post alogrefă și administrare de nivolumab.

În Franța a fost creat un registru suplimentar pentru monitorizarea pacienților care au fost supuși unui transplant alogenic de celule stem și li s-a administrat nivolumab.

Având în vedere rezultatele studiului de fază II prezentat, experții francezi au concluzionat că Opdivo determină un impact pozitiv asupra morbidității, însă impactul asupra mortalității și asupra calității vieții nu a fost demonstrat.

Locul medicamentului nivolumab în strategia terapeutică pentru limfomul Hodgkin clasic

Tratamentul de primă linie pentru limfomul Hodgkin clasic este reprezentat de chimioterapia intensivă de tip ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină) sau BEACOPP (bleomicină, etopozidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină, prednison), care în anumite cazuri poate fi urmată de radioterapia ariilor ganglionare afectate.

În funcție de factorii de prognostic existenți și de complicațiile potențiale pe termen lung ale tratamentului utilizat este ales protocolul terapeutic și numărul de cicluri terapeutice care trebuie urmat.

Aproximativ 80% dintre pacienți ating o remisiune completă și de durată ca urmare a inițierii tratamentului de prima linie.

În cazul unei recăderi, tratamentul de linia a II-a recomandat este reprezentat de chimioterapia de recuperare (DHAP, MINE, ICE sau IVA20) urmată de autogrefa de celule stem hematopoietice, care permite obținerea unui răspuns complet la aproximativ 50 % dintre pacienți.

Dacă se constată progresia bolii după tratamentul de linia a doua, se recomandă administrarea de brentuximab vedotin.

Nu există tratament standard pentru situația în care este detectată recidiva limfomului după aplicarea chimioterapiei intensive, urmată de transplant autolog de celule stem și de administrarea de brentuximab vedotin.

Pentru pacienții cu recidive multiple, ghidul ESMO 2014 recomandă aplicarea tratamentelor paliative administrate în monoterapie (gemcitabină și bendamustină), iar ghidul clinic publicat de Rețeaua Americană pentru Cancer (National Comprehensive Cancer Network) recomandă utilizarea bendamustinei și lenalidomidei.

Opdivo reprezintă un tratament inovator de linia a IV-a, recomandat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplantul autolog de celule stem și tratamentul cu brentuximab vedotin.



Comisia de Transparență din cadrul HAS a decis că **beneficiul terapeutic** adus de nivolumab pentru cazurile refractare sau recidivate de limfom Hodgkin clasic este **important**, iar beneficiul adițional, comparativ cu opțiunile terapeutice utilizate în linia IV (inclusiv alogrefa), este absent.

2.2. NICE

Medicamentul nivolumab este recomandat ca opțiune terapeutică pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au urmat în prealabil un transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin [3]. Rambursarea nivolumabului a fost condiționată de reducerea prețului terapiei prin includerea medicamentului într-o schemă de acces pentru pacienți.

În Regatul Unit tratamentul standard aplicat limfomului Hodgkin clasic este reprezentat de chimioterapie, la care poate fi asociată radioterapia. Dacă această abordare nu conduce la o remisiune pe termen lung, sunt recomandate doze mari de chimioterapie, urmate de transplantul autolog de celule stem. Brentuximabul vedotin disponibil în mod curent prin Fondul destinat Medicației Oncologice, este administrat după cel puțin 2 terapii anterioare, în situațiile în care transplantul autolog de celule stem sau chimioterapia cu agenți multipli nu reprezintă o opțiune de tratament sau pentru situațiile în care au fost raportate recidive post transplant autolog de celule stem, la pacienții netratați anterior cu brentuximab.

Progresia bolii a fost raportată la aproximativ 50% dintre pacienții care au fost supuși unui transplant autolog, speranța medie de viață observată fiind sub 3 ani. În acest caz, chimioterapia cu un singur agent, precum brentuximab vedotin, gemcitabină, bendamustină sau cisplatină, este administrată ca terapie de salvare, vizând controlul bolii și dacă este posibil, determinarea unui răspuns care să permită transplantul alogenic de celule stem.

Transplantul alogenic de celule stem este condiționat de existența unui donator adecvat și a unui răspuns bun la terapia sistemică (pacienți care au obținut un răspuns parțial sau complet la terapia de salvare inițiată post transplant autolog de celule stem). La aproximativ 60% dintre pacienți, transplantul alogenic de celule stem are potențial curativ.

Nivolumabul acționează ca o terapie de salvare pentru a permite transplantul alogenic de celule stem, după efectuarea în prealabil a transplantului autolog de celule stem și a tratamentului cu brentuximab vedotin.

Dovezile privind eficacitatea clinică a nivolumabului au provenit din studiul clinic descris anterior (cohortele B și C) denumit în acest raport CheckMate 205, dar și din studiul clinic cu protocol CA209-039. Aceste studii au înrolat pacienți tratați cu brentuximab vedotin, după transplantul autolog de celule stem (CheckMate 205, cohorta B și CA209-039), sau tratați cu brentuximab vedotin anterior sau post transplant autolog de celule stem sau ambele variante (CheckMate 205, cohorta C). În cohorta C, din studiul CheckMate 205, 8 pacienți au fost retratați cu brentuximab vedotin.

Pentru ambele studii, obiectivul primar a fost reprezentat de rata de răspuns obiectiv, iar obiectivele secundare au fost: supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală.

Rezultatele obținute în aceste studii sunt prezentate în tabelul următor:



Tabel 2: Rezultatele studiilor clinice evaluate de către experții NICE

	CheckMate 205 cohorta B	CheckMate 205 cohorta C	CA209-039
Numărul de pacienți	80	98	15
Mediana perioadei de monitorizare	15,7 luni	8,9 luni	23,3 luni
Rata de răspuns obiectiv (95% CI)	67,5% (54) (57.2, 77,8)	73.0% (73) (64.3, 81.7)	60% (9)
Mediana supraviețuirii fără progresia bolii (95% CI)	14.78 luni (11.33, NA)	11.17 luni (8.51, NA)	12.65 luni (5.91, NA)
Supraviețuirea globală la 6 luni (95% CI)**	96.1% (92.0, 100)	94.0% (89.1, 98.8)	NA

** Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă

NA=nu a fost estimat

Pentru studiul CheckMate 205 au fost prelucrate date obținute în aprilie 2016, iar pentru studiul CA209-039, datele prelucrate au fost obținute în august 2015.

Având în vedere că studiile analizate au avut un singur braț de tratament, au înrolat un număr mic de pacienți, iar perioada de monitorizare a efectului terapeutic a fost scurtă, Comitetul de experți nu a putut exclude existența unor posibile erori la nivelul rezultatelor care atestă eficacitatea nivolumabului.

Compania care a solicitat evaluarea tehnică a nivolumabului a prezentat o comparație indirectă între nivolumab și terapia standard utilizată în limfomul Hodgkin clasic, utilizând rezultatele studiului clinic retrospectiv prezentat de Cheah et al. în 2016 și rezultatele celor două studii descrise anterior. Studiul retrospectiv a fost realizat în SUA și a avut drept obiectiv determinarea supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale la pacienți cu limfomul Hodgkin care prezintă recăderi post terapie cu brentuximab vedotin. Comitetul de experți a apreciat că studiul Cheah conține cele bune dovezi ce privesc terapia standard aferentă afecțiunii menționate, însă eficacitatea clinică a nivolumabului versus terapia standard nu a putut fi demonstrată cu certitudine, deoarece datele ce priveau comparatorii utilizați nu reflectau în totalitate practica clinică din Regatul Unit.

Raportul incremental cost-eficacitate pentru nivolumab versus tratament standard a fost estimat la peste 30,000 £ per QALY (quality-adjusted life year) câștigat.

Ținând seama de ratele crescute de transplant alogenic de celule stem, experții NICE au considerat că cel mai probabil raportul incremental cost-eficacitate este de aproximativ 30,000 £ per QALY câștigat.

Având în vedere dovezile prezentate de companie, prognosticul slab în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu limfom Hodgkin clasic, care prezintă recăderi sau sunt refractari după efectuarea transplantului autolog de celule stem și administrarea de brentuximab vedotin, precum și îndeplinirea de către nivolumab a criteriilor de supraviețuire limitată (nivolumabul s-a dovedit a extinde supraviețuirea pacienților aflați în stadiu terminal cu cel puțin 3 luni), comitetul de experți a concluzionat că există suficiente argumente care justifică recomandarea nivolumabului ca terapie eficientă raportată la resursele NHS. S-a decis ca această recomandare să cuprindă și pacienții care au prezentat eșec post transplant alogenic de celule stem.



2.3. SMC

Medicamentul Nivolumabum a fost recomandat în vederea rambursării de către Consorțiul Scoțian al Medicamentelor pentru a fi administrat conform indicației menționate la punctul 1.9 (SMC no. 1240/2017) [4].

Au fost analizate datele privind eficacitatea și siguranța medicamentului nivolumab provenite din studiul clinic de fază II, CheckMate 205, descris anterior în raport.

Decizia de rambursare a nivolumabului în cadrul sistemului sanitar din Scoția a fost luată ținând cont de includerea medicamentului într-o schemă de preț PAS.

2.4. IQWIG

Medicamentul nivolumab a fost evaluat de autoritățile competente din Germania în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, ca monoterapie pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin la adulți [5].

Comitetul Federal (GBA) a recomandat efectuarea analizei în două situații:

- 1) pacienți care sunt candidați pentru un nou transplant de celule stem
- 2) pacienți care nu sunt candidați pentru un nou transplant de celule stem.

Comparatorii adecvați pentru fiecare din cele două situații expuse au fost:

- 1) transplant alogenic de celule stem sau chimioterapie în doze mari urmată de transplant autolog de celule stem
- 2) tratament autorizat, specificat de medic.

Pentru prima situație, solicitantul nu a prezentat niciun studiu randomizat și/ sau controlat. Pentru cea de-a doua situație, solicitantul a prezentat rezultatele studiilor clinice CA209-205, CA209-039 și studiul Cheah 2016.

Experții germani au considerat aceste rezultate ca fiind nerelevante pentru evaluarea beneficiului clinic adițional al nivolumabului.

În raport se menționează că experții Comitetului Federal vor decide în privința existenței unui beneficiu adițional prezentat de nivolumab (probabil d.p.d.v. economic).

2.5. GBA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul oficial rezoluția pentru medicamentul nivolumab, dar conform declarației pe propria răspundere depusă de compania Bristol-Myers Squibb reprezentantă în România de Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L., acest produs este compensat în Germania.



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că nivolumabul este rambursat în 11 state membre ale Uniunii Europene (procent de 100%): Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Marea Britanie, Olanda și Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Conform datelor din literatura de specialitate, mediana supraviețuirii globale, în cazul pacienților cu recăderi post transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin este 25,2 luni [6].

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin, au opțiuni terapeutice limitate. Conform ghidului ESMO 2018, la această categorie de pacienți sunt recomandate medicamente precum nivolumabul și pembrolizumabul.

În prezent, în România, nivolumabul este singura terapie medicamentoasă destinată pacienților cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin.

Rezultatele studiului clinic CA209205 (cohorta B), au arătat că nivolumabul crește supraviețuirea fără progresia bolii pentru pacienții cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar cu 9,99 luni.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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

Conform informațiilor publicate pe site-ul orphanet, limfomul Hodgkin este o boală rară, având o prevalență de 1-5 cazuri /10,000 de persoane. Incidența acestei afecțiuni în Europa a fost estimată la aproximativ 2,3 cazuri/100,000 locuitori [7]. Amintim că orphanet utilizează definiția europeană pentru boală rară, prevăzută în Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane datat 1999 (boala rară afectează nu mai mult de 1 persoană din 2000 din populația europeană).

Limfomul Hodgkin se prezintă, de obicei, ca o afecțiune localizată, ce invadează consecutiv structurile limfoide și în final, diseminează la țesuturile nonlimfoide, cu o evoluție potențial fatală [8].

Aproximativ o jumătate din pacienți se prezintă cu adenopatii la nivelul gâtului sau zonei supraclaviculare, iar peste 70% din pacienți prezintă o mărire a ganglionilor limfatici superficiali.



Deoarece aceștia sunt deseori nedureroși, detectarea lor de către pacient poate întârzia, până când ganglionii limfatici cresc în dimensiuni [9]. Aproximativ 60% din pacienți se prezintă cu adenopatii mediastinale, care pot determina tuse seacă, disfonie și edem compresiv. Mai rar, adenopatiile apar subdiafragmatic (inghinal, abdominal).

În cazurile avansate apar: splenomegalia, hepatomegalia și infiltratele extraganglionare (perete toracic, glande mamare, leziuni osoase, pleurezie). La mai mult de jumătate din pacienți, pe lângă adenopatii pot fi prezente semne generale, precum pierdere ponderală, febră și transpirații profuze (în special nocturne). Printre simptomele frecvente raportate de pacienți se numără: fatigabilitatea, astenia și starea generală alterată.

Triada simptomatică pierdere ponderală-febră-transpirații este cunoscută sub numele de „*simptome B*”, fiind tipică atât pentru limfomul Hodgkin cât și pentru alte proliferații maligne. Prezența unuia sau mai multor simptome B se asociază cu un prognostic negativ.

În prezent, cu un tratament adecvat majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin se vindecă. Șansa de vindecare depinde însă de o serie de factori prognostici. Spre exemplu, dintre pacienții diagnosticați în stadiile precoce (I-II) 75-90% se vor vindeca, spre deosebire de 30%-69% din cei diagnosticați în stadiile avansate (III-IV).

Complicațiile bolii sunt determinate pe de o parte de afectarea mecanică, prin compresione, exercitată de mase ganglionare mari pe diverse structuri adiacente și pe de altă parte de infiltrarea neoplazică a unor organe non-limfatice. Tratamentul în sine reprezintă o sursă de complicații.

Prin urmare, limfomul Hodgkin clasic este o boală gravă, care poate pune în pericol viața.

5. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TERAPIA LIMFOMULUI HODGKIN CLASIC

Conform ghidului clinic ESMO pentru limfomul Hodgkin clasic, publicat în anul 2018, tratamentul pentru majoritatea pacienților diagnosticați cu limfomul Hodgkin clasic refractar sau recidivant este reprezentat de chimioterapia în doze mari, urmată de transplantul autolog de celule stem [10]. Pacienții cu risc înalt pot obține beneficii în urma efectuării transplantului autolog de celule stem, în tandem. Consolidarea tratamentului prin administrarea de brentuximab vedotin, după doze mari de chimioterapie sau post transplant autolog de celule stem, a asigurat un control al tumorii la pacienții care prezentau cel puțin unul din următorii factori de risc:

- ✓ progresia tumorii primare,
- ✓ recurența timpurie a bolii <12 luni după încheierea terapiei de primă linie
- ✓ afectarea extranodală în perioada de recădere.

Schemele de salvare, reprezentate de asocierea dintre dexametazonă, citarabină în doză mare, cisplatină (DHAP), ifosfamidă, gemcitabină și vinorelbina (IGEV) sau asocierea dintre ifosfamidă, carboplatină și etopozidă (ICE) sunt utilizate pentru reducerea dimensiunilor tumorale și mobilizarea celulelor stem înainte de aplicarea chimioterapie cu doze mari sau a transplantului autolog cu celule stem.

La unii pacienți, monoterapia cu brentuximab se asociază cu un rezultat negativ la examinarea imagistică cu ajutorul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET). Prin urmare acest medicament reprezintă



o alternativă la regimurile de salvare. Obținerea unui rezultat negativ la tomografia cu emisie de pozitroni ar trebui să fie scopul terapiei de salvare, indiferent de protocolul de aplicare, deoarece un răspuns metabolic complet înainte de administrarea chimioterapiei cu doze mari sau a transplantului autolog cu celule stem s-a dovedit a fi asociat cu îmbunătățirea rezultatelor clinice.

Rolul radioterapiei înainte de administrarea chimioterapiei cu doze mari sau a inițierii transplantului autolog cu celule stem este nedefinit. Cu toate acestea, utilizarea sa este luată în considerare pentru o anumită categorie de pacienți.

În cazul în care este raportată recidiva bolii după efectuarea transplantului autolog de celule stem, brentuximabul vedotin reprezintă una dintre opțiunile terapeutice. Rezultatele studiului pivot de faza II care a inclus 102 pacienți cu limfomul Hodgkin recidivat după transplantul autolog de celule stem, a evidențiat că monoterapia cu brentuximab vedotin determină o rată de răspuns general (ORR, overall response rate) de 75% și o rată de supraviețuire la 5 ani de 41%. Mulți pacienți înrolați au primit tratamente adiționale după administrarea brentuximabului. Remisie de durată peste 5 ani, au prezentat doar 9% dintre pacienți.

În cazul recidivelor multiple, anticorpii monoclonali care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) reprezintă una dintre abordările terapeutice. Rezultatele studiilor inițiate care au evaluat eficacitatea acestor anticorpi la pacienții cu recidive multiple post chimioterapie cu doze mari, post transplant autolog cu celule stem și post terapie cu brentuximab au arătat că rata de răspuns la tratament este crescută, iar remisia obținută este de durată. Datorită acestor rezultate nivolumabul și pembrolizumabul au fost autorizate de către Autoritatea de Reglementare în domeniul Medicamentelor și Alimentelor din SUA precum și de către Agenția Europeană a Medicamentelor, pentru a fi administrate la adulți, în tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin.

Transplantul alogenic de celule stem reprezintă una dintre opțiunile de tratament curativ, pentru pacienții care prezintă eșec la chimioterapia cu doze mari și la transplantul autolog de celule stem. Această abordare se recomandă în cazul pacienților tineri, cu sensibilitate la chimioterapie, cu o stare generală bună și pentru care raportul risc/beneficiu este favorabil instituirii terapiei.

La pacienții cu recidive multiple care nu au alte opțiuni terapeutice, se pot obține rate acceptabile ale remisiunii, o calitate a vieții satisfăcătoare și prelungirea supraviețuirii, prin chimioterapie paliativă cu gemcitabină și/sau radioterapie regională.

Înrolarea în studiile clinice în care se evaluează terapii inovatoare, reprezintă o alternativă pentru pacienții cu recidive multiple.





PUNCTAJUL ACORDAT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT 1	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE – aviz pozitiv de rambursare SMC – aviz pozitiv fără restricții pentru rambursare	15	15
2.2. IQWIG/GBA –raportul de evaluare IQWIG a fost publicat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 11 state	20	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10	10
TOTAL PUNCTAJ	85 puncte	

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI nivolumabum 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.

5. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul nivolumabum indicat în „monoterapie pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem și tratament cu brentuximab vedotin la adulți,,.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Opdivo 10 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Opdivo 10 mg/ml*, Avis 19 avril 2017;
3. National Institute for Health and Care Excellence, *Technology appraisal guidance, Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma*, TA 26 July 2017;



MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII
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

-
4. Scottish Medicines Consortium, *Nivolumab 10 mg/ml, concentrate for solution for infusion Opdivo*, SMC no. 1240/17, publicat în 10 July 2017;
 5. IQWiG, *Nivolumab (classical Hodgkin lymphoma) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, IQWiG Reports – Commission No. A16-76
 6. C. Y. Cheah et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes, *Annals of Oncology* 27: 1317–1323, 2016
 7. The portal for rare diseases and orphan drugs, Classic Hodgkin lymphoma, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3739&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lymphoma-hodgkin&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Classic-Hodgkin-lymphoma&title=Classic-Hodgkin-lymphoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3739&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lymphoma-hodgkin&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Classic-Hodgkin-lymphoma&title=Classic-Hodgkin-lymphoma&search=Disease_Search_Simple)
 8. Harrison's Principles of Internal Medicine-14th Edition
 9. Victor Stoica, Viorel Scripcariu Compendiu de Specialitati Medico-Chirurgicale - Vol 1
 10. D. A. Eichenauer. et al., Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0): iv1–iv11, 2018

Șef DETM

Dr. Vlad NEGULESCU

