



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INOTUZUMAB OZOGAMICIN

INDICAȚIA: monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22. Pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat

Data depunerii dosarului

30.10.2019

Număr dosar

5482

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: INOTUZUMAB OZOGAMICIN

1.2. DC: Besponsa 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC26

1.4. Data eliberării APP: 03.06.2017

1.5. Deținătorul APP: Pfizer Europe MA EEIG

1.6. Tip DCI: orfană

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

| | |
|------------------------------|---|
| Forma farmaceutică | pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă |
| Concentrația | 1mg |
| Calea de administrare | intravenoasă |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 1 flacon din sticlă brună ce conține 1 mg pulbere |

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

| | |
|--|---------------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj 50 mg | 47744,44 Lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 47744,44 Lei |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Besponsa:

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului conform RCP |
|--|--|---|
| Besponsa este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22. Pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori | Besponsa trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni. Tabelul 1 prezintă schemele de dozare recomandate. | Tratament cronic. |



de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

Tabelul 1. Schemele de dozare recomandate:

| | Ziua 1 | Ziua 8 ^a | Ziua 15 ^a |
|---|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Schema de dozare pentru Ciclu 1 | | | |
| Toți pacienții: | | | |
| Doza (mg/m²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Durata ciclului | 21 de zile ^b | | |
| Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament | | | |
| Pacienții care au obținut RC^c sau RCi^d: | | | |
| Doza (mg/m²) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Durata ciclului | 28 de zile ^e | | |
| Pacienții care nu au obținut RC^c sau RCi^d: | | | |
| Doza (mg/m²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Durata ciclului | 28 de zile ^e | | |

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; RC=remisiune completă; RCi=remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă.

- +/- 2 zile (a se menține un minim de 6 zile între doze).
- Pentru pacienții care obțin o RC/RCi, și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate, durata ciclului poate fi extinsă până la 28 de zile (adică un interval fără tratament de 7 zile, care începe în ziua 21).
- RC este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $\geq 100 \times 10^9 /l$ și NAN $\geq 1 \times 10^9 /l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.
- RCi este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $< 100 \times 10^9 /l$ și/sau NAN $< 1 \times 10^9 /l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.
- Interval fără tratament de 7 zile, care începe în ziua 21.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienți cu insuficiență hepatică definită prin bilirubina totală $\leq 1,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) și aspartat aminotransferaza (AST)/alanin aminotransferaza (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN (vezi pct. 5.2). Există informații limitate privind siguranța disponibile pentru pacienți cu bilirubină totală $> 1,5 \times$ LSN și AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN înainte de dozare. Întrerupeți doza până la recuperarea bilirubinei totale la $\leq 1,5 \times$ LSN și AST/ALT la $\leq 2,5 \times$ LSN înainte de fiecare doză,



dacă nu se datorează sindromului Gilbert sau hemolizei. Întrerupeți permanent tratamentul dacă bilirubina totală nu se recuperează la $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ sau AST/ALT nu se recuperează la $\leq 2,5 \times \text{LSN}$.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [CLcr] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min sau, respectiv, 15-29 ml/min). Siguranța și eficacitatea BESPONSA nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Besponsa la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și <18 ani nu au fost stabilite.

2.GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este un cancer rar întâlnit la populația adultă, contribuind la 0,4% din toate cazurile de cancer diagnosticate în SUA, cu 6250 de cazuri noi de LAL estimate în anul 2015¹. În ultimii ani, rata de supraviețuire totală pentru LAL s-a îmbunătățit, deși în anul 2011 leucemia acută a fost principala cauză de deces la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani^{1,2}.

Cele mai multe leucemii limfoblastice acute apar la indivizi sănătoși și la care sunt prezenți factori predispozanți precum susceptibilitatea genetică moștenită sau expunerea la mediu (au fost identificați la doar câțiva pacienți). Se caracterizează prin anomalii cromozomiale și modificări genetice implicate în diferențierea și proliferarea celulelor precursorare limfoide. Împreună cu răspunsul la tratament, aceste anomalii sunt factori prognostici importanți.

Conform ghidului ESMO incidența globală estimată a leucemiei acute limfoblastice și a limfomului limfoblastic în Europa este de 1,28 la 100 000 de indivizi anual, cu variații semnificative în funcție de vârstă (0,53 la 45–54 de ani, ~1,0 la 55–74 de ani și 1,45 la 75–99 de ani). Aceste cifre califică LAL ca fiind o boală rară la adulți, astfel evaluarea și îngrijirea medicală sunt de preferat a fi efectuate în centre calificate. Factorii de risc asociați cu predispoziția pentru LAL la adult nu sunt cunoscuți, spre deosebire de LAL la copii. Progresul terapeutic este de necontestat, după cum arată ultimele date. În Europa, supraviețuirea generală (SG) la 5 ani s-a îmbunătățit de la 29,8% în anii 1997–1999 la 41,1% în perioada 2006–2008 ($P < 0,0001$), cu diferențe în funcție de vârstă.

Leucemiile acute (LAL) sunt un grup heterogen de afecțiuni maligne ale celulei stem hematopoietice caracterizate prin proliferarea și acumularea unor clone de celule imature (blastice) asociată cu un sindrom de insuficiență medulară (anemie, neutropenie, trombocitopenie).

În funcție de originea clonei maligne, se disting două categorii mari de LA: **leucemii acute limfoblastice** (LAL) și **leucemii acute mieloide** (LAM). Există și cazuri rare de **LA bifenotipice**, cu caracteristici atât de LAM cât și de LAL. Există mai multe clasificări ale LA, următoarele fiind folosite mai des în practica curentă:

1. Clasificarea LAL. LAL se clasifică după criteriile imunofenotipice:

1.1. LAL de linie B (70-80% din cazuri)

- proB – HLA-DR+, TdT+, CD19+, uneori CD34+
- comuna – HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD10+
- preB – HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD10+/-, IgM citoplasmatic (cIgM) + o B “matur” (Burkitt) – HLA-DR+, CD19+, CD20+/-, CD10+/-, IgM de suprafață (sIgM) +

1.2. LAL de linie T (20-30% din cazuri)

- PreT – TdT+, CD3+, CD7+ o T “matur” – TdT+, CD3+, CD1a/2/3+, CD5+ (11% din copii, 17% din adulți)

2. Clasificarea LAM. În cazul LAM se utilizează în mod curent clasificarea OMS (WHO) 2008, care ia în considerare criteriile morfologice, citogenetice și de genetică moleculară. Totuși, încă se mai folosește și clasificarea morfologică FAB, în special în cazurile în care lipsește posibilitatea efectuării examenelor citogenetice/moleculare.

Protocoalele de chimioterapie adoptate de grupurile de cooperare internațională au patru obiective principale: inducția cu scopul remiterii complete, terapia preventivă pentru a evita implicarea sistemului nervos central, consolidarea / reinducția și terapia de întreținere.

În prezent, ghidurile terapeutice internaționale recomandă tratamentul LAL cu inhibitori de tirozin kinază (TKIs). În Europa următorii TKIs sunt aprobați în tratamentul LAL și LBC, și care, conform OMS 1301/500/2008 au următoarele indicații :

Dasatinib cu indicațiile :

- Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
- Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
- La copii și adolescenți nou diagnosticați cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Imatinib cu indicațiile:

- Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
- Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+

Nilotinib cu indicația:

- Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Ponatinib cu indicația:

- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.



Toate fazele tratamentului includ combinația cu chimioterapie. În plus, medicamentele utilizate în inducție sunt: vincristina, prednison, ciclofosfamida, doxorubicina și L-asparaginaza. Terapia de menținere include frecvent 6-mercaptopurina, metothrexat, medicație steroidiană și vincristina.

Stratificarea riscului bolii și dezvoltarea protocoalelor de chimioterapie intensificată îmbunătățesc substanțial rezultatul pacienților cu leucemie limfoblastică acută. Cu toate acestea, rezultatul pentru adulții în vârstă (≥ 40 de ani) și al pacienților cu leucemie acută limfoblastică recidivantă sau refractară rămâne slab. Noi strategii imunoterapeutice, cum ar fi anticorpii monoclonali și celulele T receptor de antigen himeric (CAR), sunt dezvoltate și în următorii ani ar putea modifica opțiunile pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute³.

Concluziile unui studiu de faza III referitor la prognosticul adulților cu leucemie limfoblastică acută recidivantă, cu două brațe, ce au fost tratați cu inotuzumab ozogamicin respectiv cu chimioterapie standard au arătat faptul că rata de remisiune completă a fost mai mare la pacienții tratați cu inotuzumab ozogamicin față de cei ce au primit terapia standard, iar un procent mai mare de pacienți din grupul inotuzumab ozogamicin a avut rezultate sub pragul pentru boala reziduală minimă. Atât supraviețuirea fără progresie cât și supraviețuirea generală au fost mai lungi cu inotuzumab ozogamicin. Boala hepatică (sindromul de boală veneno-ocluzivă/sindromul de obstrucție sinusoidală) a fost un eveniment advers major asociat cu inotuzumab ozogamicin⁴.

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

ORFAN

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (orphan designation) dacă este utilizat pentru 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 [...]”.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, **leucemia limfoblastică acută este inclusă pe lista bolilor rare.**

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019) întocmit de orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf. În acest raport (Lista bolilor rare, ianurie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, leucemia limfoblastică acută este clasificată ca și boală rară, având alocat numărul **ORPHA: 513 Acute lymphoblastic leukemia.**

Prin decizia din 07.06.2013 medicamentul Inotuzumab Ozogamicin a fost desemnat ca orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului pentru indicația: *Tratamentul leucemiei acute limfoblastice cu celule B.* Acesta fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr.



EU/3/13/1127. Ulterior prin decizia din 25.7.2018 privind transferul desemnării Inotuzumab Ozogamicin ca medicament orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/13/1127 deținută de Pfizer Limited este transferată către Pfizer Europe MA EEIG.

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Inotuzumab Ozogamicin** în indicația *tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22. Pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat*, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 2: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Inotuzumab Ozogamicin cu indicația menționată mai sus:

| Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale | Data | Referință | Concluzii raport |
|--|-------------|---|--|
| NICE | 19.09.2018 | Ta541 | Este recomandat ca opțiune terapeutică în indicația menționată la pct. 9 |
| HAS | 07.02. 2018 | | <ul style="list-style-type: none">- La pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22 cu cromozom Philadelphia negativ (Ph-) : beneficiul terapeutic a fost scăzut.- La pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22 cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) : beneficiul terapeutic a fost insuficient pentru a justifica rambursarea acestuia. |
| SMC | 08.04.2016 | SMC No. 1328/18 | Este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scoția. Restricția constă în administrarea la pacienții pentru care se intenționează transplantul de celule stem. |
| IQWIG/ G-BA | 18.01.2018 | G17-07 11.10.2017 Decizia 18.01.2018 | A fost evaluat și este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația menționată la pct. 9. |



6 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că Besponsa este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Lituania, Marea Britanie, Olanda, Portugalia și Slovenia.

7. PUNCTAJ OBȚINUT

| Criteriu de evaluare | Nr. puncte |
|---|------------|
| Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune | 55 |
| Statutul de compensare al DCI Inotuzumab Ozogamicin în statele membre ale UE – 15 state | 25 |
| TOTAL PUNCTAJ | 80 |

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN** pentru indicația: *“tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22; pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat”* 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.*

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru indicația: *“tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22; pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat”*



Referințe bibliografice:

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A** . Statistici privind cancerul, 2016 . *CA Cancer J Clin* . 2016 ; 66 : 7 – 30;
2. **Yilmaz M, Richard S, Jabbour E** . Potențialul clinic al inotuzumab ozogamicinei în leucemia limfocitară acută recidivă și refractară. *Ther Adv Hematol* . 2015; 6 (5): 253-61;
3. **Florent Malard, MD, Prof. Mohamad Mohty, MD**, Leucemie limfoblastică acută *The Lancet* 2020; 395 (10230): 1146-1162;
4. **Hagop M Kantarjian, Daniel J DeAngelo , Matthias Stelljes , Giovanni Martinelli , Michaela Liedtke, Wendy Stock, Nicola Gökbüget, Susan O'Brien , Kongming Wang, Tao Wang, M Luisa Paccagnella, Barbara Sleight, Erik Vandendries, Anjali S Advani**; Inotuzumab Ozogamicin versus terapia standard pentru leucemie limfoblastică acută; *N Engl J Med* . 2016 25 august; 375 (8);

Raport finalizat în data de: 22.06.2020

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