



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MIRVETUXIMABUM SORAVTANSINUM

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneal primar, seros de grad înalt, rezistent la terapia pe bază de săruri de platină, cu receptor de folat alfa (FR α) pozitiv, cărora li s-au administrat una până la trei scheme anterioare de tratament sistemic

Data depunerii dosarului

19.12.2024

Numărul dosarului

40094

PUNCTAJ: 80 de puncte





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Mirvetuximabum Soravtansinum
- 1.2. DC: Elahere 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: L01FX26
- 1.4. Data primei autorizări: 14 noiembrie 2024
- 1.5. Deținătorul de APP: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Deutschland
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	5 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac din sticlă de tip 1 conținând 20 ml conc. pt. sol. perf

- 1.8. Preț conform Avizului MS-DFDM 22605/12.12.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	16666.75 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	16666.75 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Elahere

ELAHERE în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneal primar, seros de grad înalt, rezistent la terapia pe bază de săruri de platină, cu receptor de folat alfa (FR α) pozitiv, cărora li s-au administrat una până la trei scheme anterioare de tratament sistemic.

Selecția pacientelor

Pacientele eligibile trebuie să aibă statusul tumoral FR α definit ca $\geq 75\%$ de celule tumorale viabile care demonstrează o colorație moderată (2+) și/sau puternică (3+) la nivelul membranei prin imunohistochimie (IHC), evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical de diagnostic in vitro (DIV) cu marcaj CE, cu scopul vizat corespunzător. Dacă nu este disponibil un DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Doza recomandată de ELAHERE este de 6 mg/kg greutate corporală ideală ajustată (GCIA), administrată o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 zile) sub formă de perfuzie intravenoasă, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Dozarea pe baza GCIA reduce variabilitatea expunerii pentru pacientele care sunt fie subponderale, fie supraponderale.

Doza totală de ELAHERE este calculată pe baza GCIA a fiecărei paciente utilizând următoarea formulă: GCIA = Greutatea corporală ideală [GCI (kg)] + 0,4*[Greutatea actuală (kg) – GCI] GCI la femei (kg) = 0,9*înălțime (cm) – 92

Pentru o pacientă de sex feminin care are o înălțime de 165 cm și o greutate de 80 kg

Mai întâi, calculați GCI:	$GCI = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Apoi, calculați GCIA:	$GCIA = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedicație Premedicație pentru reacții legate de perfuzie (RLP), greață și vărsături Administrați premedicația din tabelul 1 înainte de fiecare perfuzie de ELAHERE pentru a reduce incidența și severitatea RLP, a greții și a vărsăturilor.

Tabelul 1 din RCP: Premedicație înainte de fiecare perfuzie de ELAHERE

Premedicație	Calea de administrare	Exemple (sau echivalent)	Timp de administrare înainte de perfuzia de ELAHERE
Corticosteroid	intravenos	dexametazonă 10 mg	cu cel puțin 30 minute înainte
Antihistaminic	oral sau intravenos	difenhidramină 25 mg până la 50 mg	
Antipiretic	oral sau intravenos	acetaminofen sau paracetamol 325 mg până la 650 mg	
Antiemetic	oral sau intravenos	antagonist al receptorilor de serotonină 5-HT ₃ sau alternative adecvate	înainte de fiecare doză și după administrarea altei premedicații

Pentru pacientele care prezintă greață și/sau vărsături, se poate lua în considerare administrarea ulterioară de antiemetice suplimentare, după caz. Pentru pacientele care prezintă o RLP de grad ≥ 2 , trebuie luată în considerare premedicația suplimentară cu dexametazonă 8 mg de două ori pe zi (BID) (sau echivalent) în ziua precedentă administrării ELAHERE.

Examen oftalmologic și premedicație

Examen oftalmologic: Trebuie efectuat un examen oftalmologic, inclusiv examenul acuității vizuale și examenul cu lampa cu fantă, înainte de inițierea tratamentului cu ELAHERE și dacă pacienta dezvoltă simptome oculare noi sau agravarea acestora înainte de următoarea doză. La pacientele cu reacții adverse oculare de grad ≥ 2 , trebuie efectuate examene oftalmologice suplimentare cel puțin o dată la două cicluri și conform indicațiilor clinice până la remitere sau revenirea la nivelul inițial.

Corticosteroizi oftalmici topici: Pentru pacientele la care se constată semne de reacții adverse corneene de grad ≥ 2 (keratopatie) la examinarea cu lampa cu fantă, se recomandă profilaxia secundară cu corticosteroizi oftalmici topici pentru ciclurile ulterioare de tratament cu ELAHERE, cu excepția cazului în care oftalmologul pacientei stabilește că riscurile depășesc beneficiile unui astfel de tratament.

- Pacientele trebuie instruite să utilizeze picături oftalmice cu corticosteroizi în ziua perfuziei și în următoarele 7 zile ale fiecărui ciclu ulterior de tratament cu ELAHERE.



- Pacientele trebuie sfătuite să aștepte cel puțin 15 minute după administrarea de corticosteroizi oftalmici topici înainte de a instila picături oftalmice lubrifiante. În timpul tratamentului cu corticosteroizi oftalmici topici, trebuie efectuate periodic măsurarea presiunii intraoculare și o biomicroscopie oculară.

Picături oftalmice lubrifiante: Se recomandă ca pacientele să fie instruite să utilizeze picături oftalmice lubrifiante pe toată durata tratamentului cu ELAHERE

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: ELAHERE nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial, al trompelor uterine sau al cancerului peritoneal primar.

Vârstnici: Nu se recomandă ajustarea dozei de ELAHERE la pacientele cu vârsta ≥ 65 ani

Insuficiență renală: Nu se recomandă ajustarea dozei de ELAHERE la pacientele cu insuficiență renală ușoară până la moderată [clearance-ul creatininei (ClCr) 30 până la < 90 ml/minut].

ELAHERE nu a fost evaluat la pacientele cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la < 30 ml/minut) sau cu insuficiență renală în stadiu terminal și nu poate fi determinată necesitatea potențială de ajustare a dozei la aceste paciente.

Insuficiență hepatică: Nu se recomandă ajustarea dozei de ELAHERE la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară [bilirubină totală \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) $>$ LSVN sau bilirubină totală > 1 până la 1,5 ori LSVN și orice valoare a AST].

ELAHERE trebuie evitat la pacientele cu insuficiență hepatică moderată până la severă (bilirubină totală $> 1,5$ LSVN cu orice valoare a AST).

Mecanism de acțiune

Mirvetuximab soravtansine este un conjugat anticorp-medicament. Anticorpul este un IgG1 modificat, țintit împotriva receptorului de folat alfa (FR α). Funcția porțiunii de anticorp este de a se lega de FR α exprimat pe suprafața celulelor canceroase ovariene. DM4 este un inhibitor al microtubulilor atașat la anticorp prin intermediul unui liant clivabil. În urma legării de FR α , mirvetuximab soravtansine este internalizat, urmată de eliberarea intracelulară a DM4 prin clivaj proteolitic. DM4 perturbă rețeaua de microtubuli din interiorul celulei, rezultând oprirea ciclului celular și moartea celulară apoptotică.

Electrofiziologie cardiacă

La doza recomandată aprobată, mirvetuximab soravtansine nu a determinat creșteri medii > 10 msec ale intervalului QTc, pe baza rezultatelor analizei concentrație-QTc.

Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Abbvie SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Mirvetuximabum Soravtansinum și DC Elahere 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică: „în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneal primar, seros de grad înalt, rezistent la terapia pe bază de săruri de platină, cu receptor de folat alfa (FR α) pozitiv, cărora li s-au administrat una până la trei scheme anterioare de tratament sistemic,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 5 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „Criteriile de evaluare a DCI-urilor



noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată,,.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND CANCERUL OVARIAN

Neoplazmele ovariene maligne reprezintă o problemă de sănătate publică importantă și cuprind un spectru heterogen de afecțiuni, diferite din punct de vedere clinic, patologic și molecular. La nivel mondial cancerul ovarian este a doua afecțiune ginecologică dpdv al mortalității, după cancerul de col uterin, iar la nivelul țărilor dezvoltate este prima afecțiune ginecologică asociată cu mortalitate crescută. Un studiu al tendințelor epidemiologice din anii 1990 până în 2019 a arătat că regiunile foarte dezvoltate au avut cea mai mare povară și mortalitate datorită afecțiunilor oncologice.

Până la începutul anilor 2000, incidența standardizată în funcție de vârstă a cancerului ovarian a fost cea mai mare în nordul Europei și în America de Nord, însă tendința, în timp, s-a schimbat; incidența este în prezent în scădere în aceste regiuni, dar în creștere în unele părți din Europa de Est și Asia.

În Europa, estimativ, rata standardizată în funcție de vârstă a cazurilor de cancer ovarian nou diagnosticate în 2020 a fost de 15,5/100.000, iar mortalitatea a fost de 10,3/100.000 (ECIS 2020).

Incidența estimată a cancerului ovarian în Europa aferentă anului 2022 este prezentată, în tabelul următor, conform informațiilor ECIS 2023 (ECIS = European Conference on Information Systems).

Table 1 of the Orphan Maintenance Assessment Report
Estimates of ovarian cancer incidence in Europe for 2022

Country	Number of cases	Crude rate per 100,000 (female population)	ASR (Europe) per 100,000 (female population)
Austria	745	16.4	14.9
Belgium	830	14.1	13.4
Bulgaria	676	19.2	16.7
Croatia	476	23.8	20.3
Cyprus	93	20.1	22.0
Czechia	920	17.3	15.6
Denmark	441	14.9	14.0
Estonia	135	19.3	17.0
Finland	457	16.3	14.1
France	5,696	16.3	14.5
Germany	7,547	17.9	14.6
Greece	983	18.4	15.7
Hungary	1,012	20.1	18.0
Ireland	444	17.4	20.1



Country	Number of cases	Crude rate per 100,000 (female population)	ASR (Europe) per 100,000 (female population)
Italy	6,021	19.9	16.3
Latvia	298	29.6	25.7
Lithuania	366	24.4	21.1
Luxembourg	46	14.4	16.1
Malta	44	17.5	17.0
Netherlands	1,461	16.5	15.5
Poland	4,678	24.1	22.5
Portugal	682	12.6	10.4
Romania	1,788	18.2	16.8
Slovakia	502	18.1	17.6
Slovenia	195	18.6	15.9
Spain	3,455	14.3	13.0
Sweden	723	13.9	13.8
EU-27 + IS + NO*	41,219		

Abbreviations: ASR (Europe) = age-standardised rate (standardised for European 2013 standard population);

IS = Iceland; NO = Norway.

*No data available for Liechtenstein.

Source: ECIS, 2023

Conform datelor aferente anului 2022 preluate din baza de date NORDCAN, prevalența pe o perioadă de 10 ani a cancerului ovarian este de 4,2 la 10.000 de persoane din țările nordice și respectiv, conform COMP, de 4,6 la 10.000 de persoane din statele membre UE.

Conform informațiilor publicate pe site-ul Orphanet, tumorile ovariene epiteliale maligne sunt încadrate ca boli rare, având alocat codul ORPHA: 398934.

Carcinoamele de trompele uterine și peritoneale primare sunt incluse în clasificarea stadializării cancerului ovarian și sunt considerate a fi parte a cancerului ovarian epitelial având același tratament și obiective.

Cancerul ovarian este o boală cronică debilitantă, amenințătoare de viață. Tipul epitelial de cancer ovarian reprezintă 90% dintre toate tipurile de cancer ovarian. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor ovariene epiteliale cuprinde șase tipuri histologice majore, distincte biologic, clinic și genetic: - seroase, mucinoase, endometrioid, cu celule clare, cu celule de tranziție și epitelial-stromale. Subtipul seros al carcinomului ovarian reprezintă aproximativ 60-80% din cazurile de cancer ovarian și este cel mai agresiv tip de cancer ovarian. Majoritatea carcinoamelor ovariene seroase de grad înalt sunt recunoscute ca provenind din capetele fimbriale ale trompelor uterine.

Cancerul ovarian este diagnosticat predominant la femeile aflate în postmenopauză, cu vârsta de peste 50 de ani (>80%). Etiologia este necunoscută, deși antecedentele familiale și istoricul reproductiv al femeii sunt factori de risc importanți. Prezența istoricului familial (pacienții care au 2 sau mai multe rude de gradul I cu cancer ovarian) inclusiv prezența genotipurilor BRCA1 și BRCA2 se asociază cu boala cu debut precoce. Printre factorii de risc asociați cu apariția cancerului ovarian epitelial se numără: infertilitatea, nuliparitatea, tratamentul hormonal cu estrogeni, obezitatea, etc.

Cancerul ovarian este adesea asimptomatic în stadiile incipiente. Simptomatologia prezentă în stadiile incipiente este adesea nespecifică. Simptomele se pot suprapune peste cele ale bolilor gastrointestinale sau ale altor boli astfel încât tratamentul antineoplazic este administrat cu întârziere. Conform datelor din literatura de specialitate, doar 15% dintre paciente sunt diagnosticate în prima etapă a bolii, când rata de supraviețuire la 5 ani se ridică la 92%. Stadiul avansat în care este diagnosticat în general cancerul ovarian se reflectă în ratele de supraviețuire la 5 ani: 46% pentru toate stadiile și 29% pentru stadiile avansate. Majoritatea femeilor sunt diagnosticate pe baza simptomelor, majoritatea prezentându-se la medic într-un stadiu avansat.

Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică a clasificat cancerul ovarian în 4 stadii. Mai mult de două treimi dintre pacienți sunt diagnosticați într-un stadiu avansat (stadiul III și IV FIGO) și asociază un prognostic rezervat. Gradul de diferențiere este un determinant suplimentar al prognosticului. Carcinomul ovarian seros de grad scăzut (gradul 1, bine diferențiat) este considerat un tip distinct de boală față de carcinomul seros de grad înalt (gradul 2 și 3 – moderat și slab diferențiat) pe baza caracteristicilor clinice și moleculare diferite, astfel încât cancerul ovarian seros este adesea denumit fie de grad scăzut (majoritatea tumorilor seroase de grad 1), fie de grad înalt (cele mai multe tumori seroase de grad 2 sau 3).

Conform datelor din literatura de specialitate, rata de supraviețuire globală (SG) la 5 ani în cazul pacienților cu cancer ovarian avansat scade de la 42% pentru stadiul IIIA, 32% pentru stadiul IIIC și 19% pentru stadiul IV.

Tabel nr. 2 Sistemul de stadializare FIGO al cancerului ovarian

Stage I: Tumour confined to ovaries or fallopian tube(s)	
IA	Tumour limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, without tumour on ovarian or fallopian tube surface and without malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IB	Tumour limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes, without tumour on ovarian or fallopian tube surface and without malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IC	Tumour limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:
IC1	Surgical spill
IC2	Capsule ruptured before surgery or tumour on ovarian or fallopian tube surface
IC3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
Stage II: Tumour involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer	
IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
Stage III: Tumour involves one or both ovaries or fallopian tubes or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
IIIA1(i)	Metastasis ≤10 mm in greatest dimension
IIIA1(ii)	Metastasis >10 mm in greatest dimension
IIIA2	Microscopic extra-pelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis ≤2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumour to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
Stage IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastases	
IVA	Pleural effusion with positive cytology
IVB	Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

EOC, epithelial ovarian cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.
 Reprinted from Mutch DG, et al.¹¹ with permission from Elsevier.

Sursa: ESMO 2023



Managementul inițial al cancerului ovarian în stadiu avansat (FIGO III sau IV) se bazează pe rezecția chirurgicală, urmată de chimioterapie pe bază de platină și taxan. În general se utilizează carboplatină + paclitaxel, timp de 6 cicluri. La pacienții cu prognostic nefavorabil (FIGO IIIC sau IV, intervenție chirurgicală suboptimă, masă tumorală mare etc.) chimioterapia de primă linie poate fi asociată cu bevacizumab, indiferent de statusul BRCA 1 sau 2. Atunci când este utilizat în asociere cu chimioterapia de primă linie, bevacizumab poate fi utilizat ca tratament de întreținere timp de până la 15 luni. Boala care reapare în decurs de 6 luni de la chimioterapia pe bază de platină este clasificată ca rezistentă la platină, în timp ce recidiva la mai mult de 6 luni după terminarea tratamentului cu platină este clasificată ca fiind sensibilă la platină.

Conform datelor din literatura de specialitate, aproximativ două treimi dintre pacienți recidivează în decurs de 3 ani de tratament, în pofida intervenției chirurgicale inițiale optime și administrării chimioterapiei cu carboplatină + paclitaxel ± bevacizumab. Pentru aceste femei, supraviețuirea la 5 ani este estimată la 30%.

Pentru a prelungi răspunsul, în cazul unui răspuns complet sau parțial la o primă linie de chimioterapie cu săruri de platină, poate fi propus un tratament de întreținere. Alegerea tratamentului de întreținere este în prezent adaptată în funcție de stadiul FIGO, histologie tumorală, intervenție chirurgicală (primară sau interval după chimioterapie neoadjuvantă), boală reziduală, răspuns la chimioterapie, mutație BRCA.

Recomandările franceze și europene recomandă administrarea de inhibitori PARP (LYNPARZA +/- bevacizumab, ZEJULA, RUBRACA) sau bevacizumab pentru tratamentul de întreținere. În pofida acestor terapii, speranța de viață la pacienții cu cancer ovarian recidivat este estimată a fi mai mică de trei ani.

Odată cu dezvoltarea rezistenței la săruri de platină, pentru pacienții cu cancer ovarian, prognosticul este nefavorabil. Terapiile disponibile produc rezultate pozitive limitate. Majoritatea pacientelor cu cancer ovarian rezistent la platină dezvoltă progresia bolii, prezentând dureri abdominale datorate ascitei maligne, creșterea masei tumorale care determină obstrucție intestinală, incapacitatea de a tolera medicamente sau de a lua alimente și scăderea stării de performanță care împiedică continuarea terapiei antineoplazice.

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

Conform informațiilor publicate pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului la data de 19 martie 2015, produsul medicamentos deținut de compania ImmunoGen Europe Limited, United Kingdom și denumit "*Anticorp monoclonal umanizat anti-receptor 1 pentru folat, conjugat cu maitansinoid DM4*" a fost desemnat ca produs medicamentos orfan (EU/3/15/1458) pentru indicația: Tratamentul cancerului ovarian, în conformitate cu prevederile Regulamentului (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului.

La data de 08.05.2019, a fost emisă Decizia de punere în Aplicare a Comisiei (EMA/OD/0000005561) privind transferul desemnării produsului medicamentos "*Anticorp monoclonal umanizat anti-receptor 1 pentru folat, conjugat cu maitansinoid DM4*" de la compania ImmunoGen Europe Limited către compania ImmunoGen BioPharma (Ireland) Limited.

Ulterior, la data de 06.05.2024 a fost emisă o altă Decizie a Comisiei Europene (EMA/OD/0000175434) privind transferul desemnării produsului medicamentos orfan antemenționat de la compania ImmunoGen BioPharma (Ireland) Limited către AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.



La momentul desemnării ca medicament orfan, respectiv 19 martie 2015, cancerul ovarian nu afecta mai mult de 3 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE), conform informațiilor furnizate de sponsor și cele deținute de către Comitetul pentru produse medicamentoase orfane (COMP). Aceasta a echivalat cu un număr de cel mult 154.000 de persoane și s-a considerat a fi situat sub plafonul pentru desemnarea unui medicament ca orfan, prag care este de 5 persoane din 10.000 de locuitori.

La momentul desemnării ca medicament orfan, mai multe medicamente erau autorizate în UE pentru tratamentul cancerului ovarian. Alegerea tratamentului depindea în principal de stadiul avansat al bolii. Tratamentele au inclus intervenții chirurgicale și chimioterapie.

Medicamentul denumit „*Anticorp monoclonal umanizat anti-receptor 1 pentru folat, conjugat cu maitansinoid DM4*”, a fost alcătuit din două componente active, care sunt legate între ele:

- un anticorp monoclonal (un tip de proteină) care a fost proiectat să recunoască și să se atașeze de anumiți receptori numiți receptori de folat 1, care sunt prezenți în cantități mari pe anumite celule canceroase, inclusiv pe unele celule canceroase ovariene.
- maitansinoid DM4, o substanță toxică care ucide celulele atunci când încearcă să se dividă și să prolifereze. DM4 se atașează la o proteină din celule numită „tubulină”, care este importantă în formarea „scheletului” intern pe care celulele trebuie să îl adune când se divid. Prin atașarea la tubulină din celulele canceroase, DM4 oprește formarea acestui schelet, prevenind diviziunea și proliferarea celulelor canceroase.

Prin urmare, medicamentul a fost creat pentru a se atașa de receptorul de folat al celulei canceroase pentru a intra în celulă. Intracelular, medicamentul eliberează componenta maitansinoid DM4, provocând moartea celulară.

În anul 2024, Comitetul pentru produse orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a reevaluat statutul de desemnare ca medicament orfan pentru Elahere, în vederea acordării autorizației de punere pe piață. La data de 10 octombrie 2024 a fost acordat avizul favorabil menținerii statutului de medicament orfan pentru Elahere.

La data de 14 noiembrie 2014 (EMA/H/C/005036/0000), medicamentul orfan „*Anticorp monoclonal umanizat anti-receptor 1 pentru folat, conjugat cu maitansinoid DM4*” a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială „*Elahere 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă*”, având indicația menționată la punctul 1.9.

4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU DCI MIRVETUXIMABUM SORAVTANSINUM

Eficacitatea și siguranța mirvetuximab soravtansine au fost studiate în cadrul studiului IMG853-0416 (MIRASOL), un studiu multicentric, deschis, controlat activ, randomizat, cu două brațe, de fază 3, care a înrolat pacienți cu cancer ovarian epitelial, peritoneal primar sau ale trompelor uterine seroase avansate de grad înalt, rezistente la săruri de platină, ale căror tumori (inclusiv țesut arhivat) erau FRα pozitive, așa cum a fost determinat prin analiza FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx (≥75% din celulele tumorale viabile cu o intensitate moderată (2) și/sau puternică (3) de colorație la nivelul membranei prin imunohistochimie (IHC)).

Boala rezistentă la săruri de platină a fost definită drept cancer ovarian epitelial care a recidivat în termen de 6 luni de la ultima doză de săruri de platină.

Studiul a exclus pacientele cu boală primară refractară la săruri de platină, pacientele cu status ECOG ≥2 și pacientele cu afecțiuni corneene active sau cronice, afecțiuni oculare care necesită tratament continuu, neuropatie periferică de gradul ≥2 sau BPI/pneumonită neinfecțioasă.

Pacientele au fost randomizate 1:1 pentru a li se administra fie ELAHERE 6 mg/kg GCIA i.v. (N=227) în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, fie una dintre următoarele chimioterapii (N=226), conform deciziei luate de către investigator înainte de randomizare:

- paclitaxel (Pac) 80 mg/m² administrat o dată pe săptămână în cadrul unui ciclu de 4 săptămâni;
- doxorubicină lipozomală pegilată (PLD) 40 mg/m² administrată o dată la fiecare 4 săptămâni;
- topotecan (Topo) 4 mg/m² administrat în Zilele 1, 8 și 15 la fiecare 4 săptămâni sau timp de 5 zile consecutive la 1,25 mg/m² din zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de numărul de linii anterioare de tratament (1 vs 2 vs 3) și de chimioterapia aleasă de investigator (chimio AI) (Pac vs PLD vs Topo).

Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) pe baza evaluării investigatorului folosind criteriile RECIST 1.1.

Rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG) au fost obiective secundare cheie de evaluare a eficacității.

În total, au fost randomizate 453 paciente.

Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 29 până la 88 ani), iar pacientele au fost predominant de rasă albă (66%; 12% asiatice).

Majoritatea pacienților (80%) aveau cancer ovarian de origine epitelială; 11% cancer al trompelor uterine; 8% cancer peritoneal primar; toate (100%) aveau histologie seroasă de grad înalt.

Aproximativ jumătate dintre paciente (47%) au primit 3 terapii sistemice anterioare, 39% au avut 2 linii anterioare, iar 14% dintre paciente au avut 1 linie anterioară.

Majoritatea pacienților au primit anterior un inhibitor de poli-ADPriboză polimerază (PARP) (55%) și bevacizumab (62%). Intervalul fără săruri de platină după cea mai recentă linie de tratament a fost ≤3 luni la 41% dintre paciente și între 3 și 6 luni la 58% dintre paciente.

Cincizeci și cinci la sută (55%) dintre paciente au avut un status de performanță ECOG 0, iar 44% au avut un status ECOG 1.

Analiza primară a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP și SG la pacientele randomizate cu ELAHERE comparativ cu chimioterapia AI.

Tabelul 3: Rezultate de eficacitate în studiul IMGN853-0416

Parametru de eficacitate	ELAHERE N=227	Chimioterapie AI N=226
Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), evaluată de investigator		
Număr de evenimente (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediană, luni (ÎI 95%)	5,62 (4,34, 5,95)	3,98 (2,86, 4,47)
Rată de risc (ÎI 95%)	0,65 (0,521, 0,808)	
Valoare p	<0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)		
Număr de evenimente (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediană, luni (ÎI 95%)	16,46 (14,46, 24,57)	12,75 (10,91, 14,36)
Rată de risc (ÎI 95%)	0,67 (0,504, 0,885)	
Valoare p	0,0046*	

Limita de colectare a datelor 06 martie 2023.

*: limita de eficacitate predeterminată = 0,01313, bilaterală (ajustată în funcție de numărul observat de decese 204)

Curbele Kaplan Meier pentru SFP (perioadă de monitorizare mediană de 11,2 luni) și SG (perioadă de monitorizare mediană de 13,1 luni) evaluate de investigator sunt prezentate în figura 1 și figura 2.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie în funcție de brațul de tratament în studiul MIRASOL (populație cu intenție de tratament)

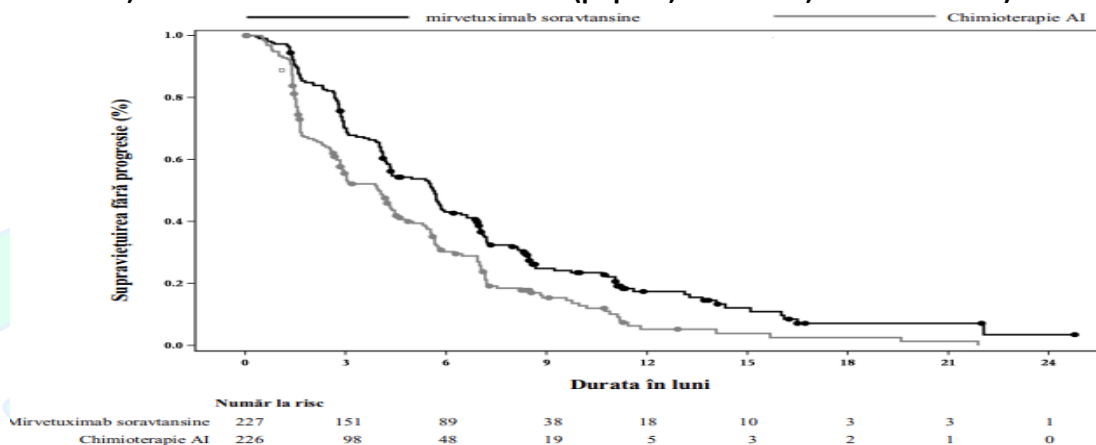
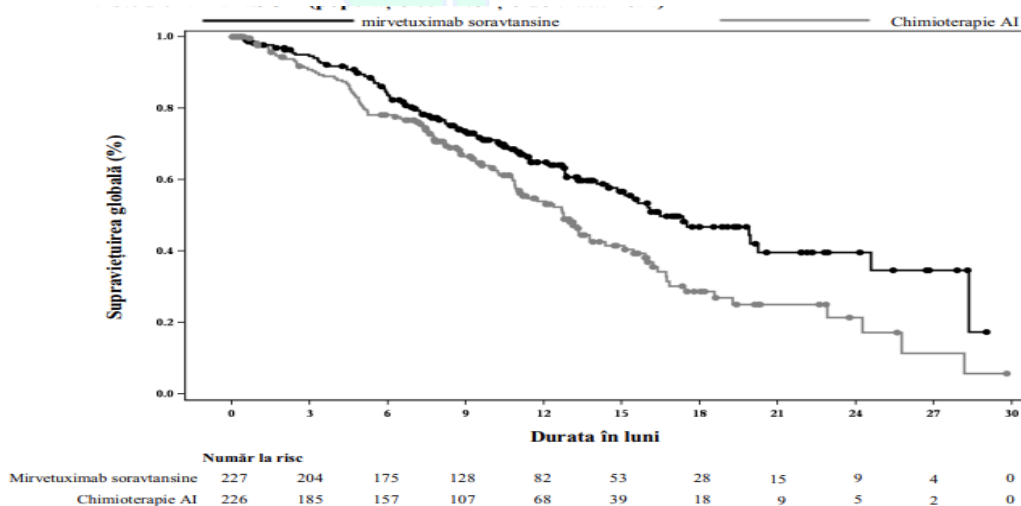


Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în funcție de brațul de tratament în studiul MIRASOL (populație cu intenție de tratament)



La o analiză descriptivă suplimentară, cu o perioadă de monitorizare mediană de 20,3 luni, rezultatele SG au fost în concordanță cu analiza primară. Imunogenitate Au fost detectați frecvent anticorpi antimedament (AAM). Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, însă datele sunt încă limitate.

Mirvetuximab soravtansine poate provoca reacții adverse oculare severe, inclusiv tulburări de vedere (predominant vedere încețoșată), keratopatie (tulburări corneene), uscăciune a ochilor, fotofobie și durere oculară. Unsprezece la sută (11%) dintre paciente au prezentat reacții adverse oculare de gradul 3 și <1% au prezentat evenimente de gradul 4. Cele mai frecvente reacții adverse oculare de gradul ≥3 au fost vederea încețoșată și



keratopatia (ambele 5%, termeni grupați) și cataracta (4%). Timpul median până la apariția primei reacții adverse oculare a fost de 5,1 săptămâni (interval: 0,1 până la 68,6). Dintre pacientele care au prezentat reacții oculare, 53% au avut o remitere completă (gradul 0) și 38% au avut o ameliorare parțială (definită ca o scădere a severității cu unul sau mai multe grade față de cel mai sever grad). La ultima monitorizare, 0,3% (2/682) dintre paciente au prezentat evenimente adverse oculare de gradul ≥ 3 (1 pacientă cu scăderea acuității vizuale de gradul 3 și 1 pacientă cu cataractă de gradul 4). Reacțiile adverse oculare au condus la întâzieri ale dozei la 24% dintre paciente și la reduceri ale dozei la 15% dintre paciente. Reacțiile adverse oculare au condus la întreruperea definitivă a tratamentului cu mirvetuximab soravtansine la 1% dintre paciente.

La pacientele tratate cu mirvetuximab soravtansine poate apărea boala pulmonară interstițială (BPI) severă, inclusiv pneumonita, care pune viața în pericol sau este letală. Pneumonita (termeni grupați) a apărut la 10% dintre pacientele cu COE tratate cu mirvetuximab soravtansine, inclusiv la 0,9% (6/682) paciente cu evenimente de gradul 3 și la 0,2% (1/682) paciente cu un eveniment de gradul 4. Două paciente (0,3%) au decedat din cauza insuficienței respiratorii. O pacientă (0,2%) a decedat din cauza insuficienței respiratorii în contextul unei pneumonite de gradul 1 și al unor metastaze pulmonare confirmate la autopsie. O pacientă (0,2%) a decedat din cauza insuficienței respiratorii de etiologie necunoscută fără pneumonită concomitentă. Timpul median până la debutul pneumonitei a fost de 18,1 săptămâni (interval: 1,6 până la 97,0). Pneumonita a dus la întâziera dozei de mirvetuximab soravtansine la 3%, reduceri ale dozei la 1% și întreruperea definitivă a tratamentului la 3% dintre paciente.

În cazul administrării de mirvetuximab soravtansine a apărut neuropatie periferică, inclusiv reacții de gradul ≥ 3 . Neuropatia periferică (termeni grupați) a apărut la 36% dintre pacientele cu COE tratate cu mirvetuximab soravtansine în cadrul studiilor clinice; 3% dintre paciente au prezentat neuropatie periferică de gradul 3. Timpul median până la apariția neuropatiei periferice a fost de 5,9 săptămâni (interval: 0,1 până la 126,7). Neuropatia periferică a determinat întâziera dozei de mirvetuximab soravtansine la 2%, reduceri ale dozei la 4% și a dus la întreruperea definitivă a tratamentului la 0,7% dintre paciente.

Pe baza mecanismului său de acțiune, mirvetuximab soravtansine ar putea provoca leziuni embriofetale atunci când este administrat unei paciente gravide, deoarece conține un compus genotoxic (DM4) și afectează celulele aflate în diviziune activă.

5. AUTORIZAREA DE FOLOSIRE ÎN TRATAMENTE DE ULTIMĂ INSTANȚĂ ÎN ROMÂNIA PENTRU MEDICAMENTUL EVALUAT PENTRU INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus ca parte a documentației dosarului Elahere, autorizația de folosire a acestui medicament în tratamente de ultimă instanță. Autorizația are nr. 100 și a fost transmisă către companie cu adresa de înaintare înregistrată la ANMDMR cu nr. 34364E/31.10.2024. Prin această autorizație a fost permisă derularea programului în 20 de centre clinice din România, în care terapia cu Elahere va a fi inițiată pentru 40 de pacienți.

Indicația menționată în RCP Elahere este menționată și în autorizația de folosire în tratamente de ultimă instanță emisă de ANMDMR.



6. PUNCTAJ

Evaluare conform criteriilor specificate în tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 actualizat
- Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de
medicament orfan sau pentru terapie avansată -

criteriu	Nr. de puncte
1. 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 nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANM DMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80 de puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI MIRVETUXIMABUM SORAVTANSINUM cu indicația: „**în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneal primar, seros de grad înalt, rezistent la terapia pe bază de săruri de platină, cu receptor de folat alfa (FR α) pozitiv, cărora li s-au administrat una până la trei scheme anterioare de tratament sistemic,** întrunește criteriile de includere necondiționată în P.3. Programul național de oncologie din 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, **SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,,**



8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Mirvetuximabum Soravtansinum și indicația menționată la punctul 1.9.

Raport finalizat în 03.2025

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. EU/3/15/1458 - orphan designation for treatment of ovarian cancer, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-15-1458>
4. Rezumatul caracteristicilor produsului Elahere
5. Assessment report Elahere, 19 September 2024, Procedure No. EMEA/H/C/005036/0000
6. Orphan Maintenance Assessment Report, 10 October 2024, EU/3/15/1458
7. HAS Elahere, Décision n° 2025.0060/DC/SEM du 20 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELAHERE (mirvetuximab soravtansine)
8. ESMO 2023 Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
9. ESMO 2024 ESGOeESMOeESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease
10. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu