



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

INDICAȚIE: pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III sau IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)

Data depunerii dosarului

12.07.2024

Numărul dosarului

22637

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

1.2. DC: ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC12

1.4 Data eliberării APP: 25 octombrie 2012

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharma A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	50 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 979/30.09.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	50 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	14.417,78
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	14.417,78

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III sau IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD).

Doze și mod de administrare

ADCETRIS trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.



Doze

LH netratat anterior

Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF), începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții adulți cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat.

Consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al medicamentelor de chimioterapie administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienții cu LH netratat anterior.

General

Dacă greutatea pacientului este mai mare de 100 kg, la calcularea dozei se utilizează greutatea de 100 kg.

Hemoleucograma cu formulă leucocitară trebuie monitorizată înainte de administrarea fiecărei doze din acest tratament.

Pacienții trebuie monitorizați în timpul perfuziei și după perfuzie.

Ajustări ale dozei

Neutropenie

Dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului, doza trebuie administrată cu întârziere. Vezi Tabelul 1 pentru recomandări privind dozele corespunzătoare pentru tratament administrat în asociere.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru tratament administrat în asociere în caz de neutropenie

Grad de severitate a neutropeniei (semne și simptome [descriere prescurtată a CTCEA^a])	Modificarea schemei de administrare
Gradul 1 (< LIN – 1.500/mm ³ < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 2 (< 1.500 – 1.000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l) Gradul 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L)	Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții adulți cărora li se administrează tratament în asociere. Se continuă cu aceeași doză și schemă terapeutică.

a. - Clasificare pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale National Cancer Institute (NCI) (Institutului Național de Cancer) versiunea 4.03; vezi Neutrofile/granulocite; LIN = limita inferioară a valorilor normale.

Neuropatie periferică

Dacă apare sau se agravează neuropatia senzitivă sau motorie periferică în timpul tratamentului, vezi Tabelul 2 pentru recomandări privind dozele corespunzătoare pentru tratament administrat în asociere.

Tabelul 2: Recomandări cu privire la doze în cazul apariției sau agravării neuropatiei senzoriale sau motorii periferice pe durata tratamentului administrat în asociere

	Tratament administrat în asociere cu AVD
Severitate a neuropatiei senzoriale sau motorii periferice (semne și simptome [descriere prescurtată a CTCEA^a])	Modificarea dozei și schemei
Gradul 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției)	Se continuă cu aceeași doză și schemă.
Gradul 2 (interferează cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene)	Se reduce doza la 0,9 mg/kg până la maximum 90 mg o dată la 2 săptămâni.
Gradul 3 (interferează cu activitățile cotidiene)	Se întrerupe tratamentul cu ADCETRIS până când toxicitatea revine la ≤ Gradul 2, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă la 0,9 mg/kg până la maximum 90 mg o dată la 2 săptămâni.
Gradul 4 (neuropatie senzitivă care generează handicap sau neuropatie motorie care are risc letal ori duce la paralizie)	Se întrerupe tratamentul.

a. - Clasificare pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale National Cancer Institute (NCI) (Institutului Național de Cancer) versiunea 3.0; vezi neuropatie: motorie; neuropatie: senzitivă; și durere neuropatică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Tratament administrat în asociere

Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Nu există experiență din studii clinice cu utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie la pacienți cu insuficiență renală la care valoarea creatininei serice este $\geq 2,0$ mg/dl și/sau clearance-ul creatininei sau clearance-ul calculat al creatininei este ≤ 40 ml/minut. Utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează ADCETRIS în asociere cu AVD este 0,9 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 2 săptămâni. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează ADCETRIS în asociere cu CHP este 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Nu există experiență din studii clinice cu utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie la pacienți cu insuficiență hepatică la care valoarea bilirubinei totale este $> 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (exceptând cazul în care este cauzată de sindromul Gilbert) sau valoarea aspartataminotransferazei (AST) sau a alaninaminotransferazei (ALT) este > 3 ori LSVN sau > 5 ori LSVN dacă creșterea poate fi atribuită în mod justificat prezenței LH la nivel hepatic. Utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.



Monoterapie

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse.

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse.

Vârstnici

Recomandările de doze pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt aceleași cu cele pentru adulți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADCETRIS la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Doza recomandată de ADCETRIS se administrează prin perfuzie timp de 30 de minute.

ADCETRIS nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. ADCETRIS trebuie administrat printr-o linie intravenoasă specifică și nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice; anticorpi monoclonali și conjugate anticorp-medicament.

Brentuximab vedotin este un ADC, care oferă un agent antineoplazic care determină moarte celulară prin apoptoză, în mod selectiv în celulele tumorale care exprimă CD30. Datele non-clinice sugerează că activitatea biologică a brentuximab vedotin rezultă dintr-un proces în etape multiple. Legarea complexului ADC de CD30 de pe suprafața celulelor inițiază internalizarea complexului ADC-CD30, care apoi circulă către compartimentul lizozomal. În interiorul celulei, o specie activă definită unică, MMAE, este eliberată prin scindare proteolitică. Legarea MMAE de tubulină dislocă rețeaua microtuburilor din interiorul celulei, induce oprirea ciclului celular și are ca rezultat moartea apoptotică a celulelor tumorale care exprimă CD30.

LH clasic, LACMs și subtipurile LCCT (inclusiv MF și LACMpc) exprimă CD30 ca antigen pe suprafața celulelor sale maligne. Această exprimare este independentă de stadiul bolii, linia terapeutică sau starea transplantului. Aceste caracteristici fac din CD30 o țintă pentru intervenția terapeutică. Datorită mecanismului de acțiune asupra țintei CD30, brentuximab vedotin este capabil să depășească chimio-rezistența CD30 care este în mod constant exprimat la pacienți care sunt refractari la chimioterapia cu medicamente multiple, indiferent de statusul înainte de transplant. Mecanismul de acțiune țintit asupra CD30 a brentuximab vedotin, exprimarea în mod constant a CD30 în LH clasic, LACMs și LCCT CD30+ și spectrul terapeutic și evidența clinică în bolile maligne cu CD30 pozitiv după multiple linii terapeutice, oferă o rațiune biologică pentru utilizarea sa la pacienți cu LH clasic, LACMs recidivat și refractar cu sau fără TCSA și LCCT CD30+ prealabil după cel puțin 1 tratament sistemic anterior.

Nu au fost excluse contribuțiile la mecanismul de acțiune din partea altor funcții asociate anticorpilor.



Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN și cu DC ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III sau IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unui segment populațional nou.*

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu **DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, la poziția 87, având adnotarea specifică „**1”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului *adulților cu limfom Hodgkin, netratat anterior*, cu DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

• *Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD).*

Diagnostic

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodurilor limfatici.

• ***În Limfomul Hodgkin clasic***, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:

- *computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);*
- *tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)*
- *datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;*
- *hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;*
- *testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);*
- *stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);*

- testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;

- chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

II. CRITERII DE INCLUDERE

• **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)

- după TCSA (transplant de celule stem autologe)

- după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

• hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;

• administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

IV. TRATAMENT

• **LH netratat anterior**

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

Ajustări ale dozei

• Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} -1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} -1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1.000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$);

- se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.

▪ LIN = limita inferioară a valorilor normalului

• Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);

- se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);

- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

• Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

• La pacienții cu LH netratat anterior se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

• Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.

• Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

• Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.

• Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.

• Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- *Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.*
- *Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală*
 - *Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)*
 - *Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.*
 - *Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporal crescut.*
 - *Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;*
 - *Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.*
 - *Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.*
 - *Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.*

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brentuximab vedotin:

- *decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;*
- *decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);*

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

Limfom HODGKIN - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Limfomul Hodgkin, cunoscut ca boala Hodgkin, este un grup de cancere de sânge care se dezvoltă de obicei în sistemul limfatic. Sunt tulburări genetice dobândite. Nu te naști cu aceste tulburări, ci ele apar atunci când genele din anumite celule se mută sau se modifică.

Deși limfoamele Hodgkin sunt relativ rare, ele sunt cele mai frecvente tipuri de cancer la tinerii adulți. De cele mai multe ori, oamenii se vindecă de limfomul Hodgkin, deoarece tratamentul elimină toate semnele și simptomele. Cu toate acestea, această afecțiune poate reveni uneori (limfom Hodgkin recurent). Cercetătorii medicali investighează tratamente pentru această afecțiune.

Limfomul Hodgkin este o neoplazie limfatică, reprezentând aproximativ 10% din toate limfoamele. HL este caracterizat histologic prin prezența celulelor maligne Hodgkin și Reed Sternberg (HRS), care sunt înconjurate de celule inflamatorii non-maligne. HL este împărțit în două subtipuri majore: clasic (cHL) și predominant limfocitar nodular (NLPHL), pe baza caracteristicilor imunohistologice și a aspectului microscopic al celulelor maligne. Subtipul cHL exprimă CD30 și reprezintă 95% din toate cazurile de HL. În clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății există 4 subtipuri histopatologice ale cHL: scleroză nodulară, celularitate mixtă, bogat în limfocite și sărac în limfocite.

Debutul bolii apare cel mai frecvent la adulții tineri cu vârsta cuprinsă între 15 și 30 de ani, urmat de adulții de peste 55 de ani. În stadiile incipiente ale bolii, mulți pacienți sunt asimptomatici. Cel mai frecvent semn al limfomului Hodgkin clasic (CHL) este mărirea sau umflarea nedureroasă a ganglionilor limfatici din partea superioară a corpului (cel mai des în gât, axile sau mediastin). Mâncărimile, oboseala și scăderea apetitului pot fi, de asemenea, simptome de debut. Deficiența imună celulară observată la pacienții cu cHL crește susceptibilitatea la infecții bacteriene, fungice și virale. Atunci când sunt afectați ganglionii limfatici din interiorul pieptului, pacienții pot avea dificultăți de respirație sau tuse. Un grup de simptome cunoscute sub numele de simptome B poate fi prezent și include: febră, transpirații nocturne abundente și pierdere inexplicabilă în greutate. Alte organe pot fi afectate, precum ficatul, plămânilor, splina, oasele sau măduva osoasă.

Epidemiologie

Incidența anuală a limfomului Hodgkin clasic (CHL) în țările dezvoltate este de aproximativ 1/40.000. Acesta reprezintă 95% din cazurile de limfom Hodgkin.

De asemenea, incidența în Europa este de aproximativ 2,4 cazuri la 100.000 de persoane. Adulții tineri cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani sunt cel mai des afectați; un al doilea vârf de incidență este observat la persoanele cu vârsta de 55 de ani și mai mult. Limfomul Hodgkin prezintă o distribuție bimodală a vârstei, cu primul vârf de incidență în jurul vârstei de 20-30 de ani și al doilea vârf la pacienții de peste 65 de ani.

În Uniunea Europeană (UE), estimările GLOBOCAN indică faptul că în 2012 au fost diagnosticate 20.410 cazuri noi de limfom Hodgkin și au avut loc 5.887 de decese asociate acestei boli (în toate categoriile de vârstă), cu o prevalență pe 5 ani de 67.782 de cazuri la adulți.

Management și tratament

Tratamentul limfomului Hodgkin depinde în mare măsură de caracteristicile histologice, stadiul bolii și prezența sau absența factorilor de prognostic. Scopul tratamentului pentru pacienții cu limfom Hodgkin este vindecarea bolii și gestionarea complicațiilor pe termen scurt și lung.

Radioterapia și chimioterapia combinată sunt metodele utilizate pentru tratarea limfomului Hodgkin clasic (cHL). Radioterapia pe câmp implicat (IFRT) este preferată față de radioterapia pe câmp extins (EFRT), care are efecte secundare pe termen lung, dar este uneori necesară în cazuri avansate. Două cicluri de chimioterapie combinată, urmate de IFRT (20 Gy) sau doar chimioterapie, sunt tratamente standard acceptabile pentru adulții cu cHL în stadiu limitat. Se acordă o atenție deosebită pentru a minimiza efectele gonadotoxice ale agenților alchilanți asupra bărbaților. Când tratamentul standard nu funcționează (sau dacă cHL recidivează), chimioterapia cu doze mari și transplantul de celule stem hematopoietice pot fi o opțiune finală. Chirurgia nu este recomandată. Un nou agent țintit, conjugatul anticorp-medicament brentuximab vedotin, a demonstrat o eficacitate substanțială împotriva cHL recurent și este testat în combinație cu agenți standard.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
- „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Limfomul Hodgkin (HL) este un neoplasm limfoid monoclonal rar, caracterizat prin următoarele patru trăsături: HL se prezintă de obicei la tineri adulți, apare frecvent în nodurile limfatice cervicale, implică celule Hodgkin mari mononucleare și celule Reed-Sternberg multinucleate dispersate pe un fundal de celule inflamatorii non-neoplazice, iar celulele neoplazice caracteristice sunt adesea înconjurate de limfocite T. Limfomul Hodgkin are, în general, un prognostic excelent, deși acesta depinde de mai mulți factori. HL este împărțit în două categorii

distincte care demonstrează caracteristici patologice și clinice diferite: limfom Hodgkin clasic și limfom Hodgkin predominant limfocitar nodular (NLP-HL). Limfomul Hodgkin clasic reprezintă aproximativ 95% din HL și este subdivizat în patru subgrupuri: scleroză nodulară (NSHL), bogat în limfocite (LRHL), celularitate mixtă (MCHL) și sărac în limfocite (LDHL). Această activitate ilustrează evaluarea, tratamentul și complicațiile limfomului Hodgkin și importanța unei abordări interprofesionale în gestionarea acestuia.

Simptomele clinice sunt prezente la 2/3 dintre pacienți și pot include prezența simptomelor B (febră, transpirații nocturne, pierdere inexplicabilă în greutate >10% în 6 luni), oboseală, prurit și durere indusă de alcool.

Stadializarea se face conform criteriilor Ann Arbor, care se bazează pe localizare, extinderea implicării nodale și extranodale și pe prezența simptomelor B clasice. În scopul planificării tratamentului, limfomul Hodgkin clasic (cHL) este adesea împărțit în boală în stadiu incipient (Stadiul I/II) și boală în stadiu avansat (Stadiul III/IV). În absența caracteristicilor nefavorabile, prognosticul pentru boala în stadiu incipient este excelent. Astfel, abordarea de tratament de primă linie pentru acești pacienți se concentrează pe minimizarea toxicității terapiei, menținând în același timp rate ridicate de vindecare.

Pacienții care se prezintă cu boală avansată sunt de obicei tratați cu 6 până la 8 cicluri de ABVD (adriamicină, bleomicină, vinblastină și dacarbazină), iar unii medici adaugă radioterapie consolidantă pe câmp limitat pentru implicarea voluminoasă a mediastinului. La pacienții cu vârsta de 60 de ani sau mai puțin, care sunt eligibili pentru un tratament mai intensiv, se pot lua în considerare 6 cicluri de BEACOPP (bleomicină, etopozid, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină și prednison). Aproximativ 30-40% dintre pacienți recidivează în termen de 5 ani după tratamentul inițial sau au eșecuri imediate ale tratamentului. O proporție substanțială de pacienți cu limfom Hodgkin recidivant sau refractar nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem (ASCT), nu pot fi vindecați prin ASCT sau sunt în continuare supuși complicațiilor tardive asociate cu ASCT. Aceasta indică necesitatea unor tratamente de primă linie mai eficiente, cu profiluri de toxicitate gestionabile.

Prognosticul limfomului Hodgkin (HL) este mai slab la pacienții care se prezintă cu boală avansată, iar 30-40% dintre aceștia recidivează în termen de 5 ani după tratamentul inițial sau au eșecuri imediate ale tratamentului. **Supraviețuirea la 5 ani pentru pacienții cu cHL în stadiul III este de aproximativ 80%, în timp ce rata de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu cHL în stadiul IV este de aproximativ 65%.** Mai multe studii demonstrează că aproximativ jumătate dintre pacienții care suferă un transplant autolog de celule stem (ASCT) pot fi vindecați. Cu toate acestea, un procent semnificativ de pacienți cu limfom Hodgkin recidivant sau refractar nu ajung niciodată la ASCT, deoarece boala lor nu răspunde adecvat la terapiile de salvare sau starea lor clinică, precum vârsta, îi împiedică să suporte procedura.

După diagnosticarea limfomului Hodgkin (HL), se recomandă regimuri de chimioterapie și radioterapie, în funcție de stadiul bolii. Conform ghidurilor de practică clinică ESMO, se poate utiliza următorul algoritm terapeutic (Figura 1).

Figura 1: Algoritm terapeutic pentru limfomul Hodgkin nou diagnosticat (Ghid de practică clinică ESMO)

Pacienții cu boală în stadiu incipient sunt tratați de obicei cu 2 până la 4 cicluri de ABVD, cu sau fără radioterapie focală. Această abordare rezultă în rate de supraviețuire fără progresie și supraviețuire globală (OS) de 3-5 ani care depășesc 90% și, respectiv, 95%, la pacienții cu boală favorabilă, și 85% și 90%, respectiv, la pacienții cu boală nefavorabilă.

Pacienții diagnosticați cu cHL în stadiul III/IV sunt de obicei tratați cu 6 până la 8 cicluri de ABVD, iar unii medici adaugă radioterapie pentru consolidare în câmp limitat pentru implicarea voluminoasă a mediastinului. **În multiple studii ale pacienților în stadiul III/IV tratați cu ABVD, ratele de supraviețuire fără eșec la 5 ani au variat între 61% și 67%, iar ratele de supraviețuire globală la 5 ani au variat între 73% și 85%.**

La pacienții cu vârsta ≤ 60 de ani care sunt eligibili pentru un tratament mai intensiv, se pot lua în considerare versiuni cu doze crescute ale BEACOPP (bleomicină, etopozid, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, procarbazină și prednison). Mai multe studii care compară aleator ABVD și BEACOPP escaladat au arătat un control superior al



tumorii cu BEACOPP escaladat, **iar o meta-analiză care include 9.993 de pacienți a indicat, de asemenea, o supraviețuire globală semnificativ mai bună.**

Cu toate acestea, având în vedere toxicitatea acută relevantă, trebuie să fie disponibile supraveghere și îngrijire de suport adecvate. În plus, regimul BEACOPP nu ar trebui administrat pacienților >60 de ani, deoarece s-a observat o mortalitate crescută legată de tratament în acest grup de vârstă. *În 2018, brentuximab vedotin + AVD a fost aprobat ca opțiune alternativă de tratament pentru pacienții cu HL în stadiul IV. Acest lucru s-a bazat pe studiul ECHELON-1, pentru care au fost trimise analize actualizate ale supraviețuirii globale în sprijinul unei extensii a indicației pentru HL avansat.*

Pentru majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin refractar sau recidivant după terapia de primă linie, tratamentul de alegere constă în chimioterapie cu doză mare, urmată de transplant autolog de celule stem (ASCT). Utilizarea brentuximab vedotin reprezintă o opțiune pentru pacienții care recidivează după ASCT sau care au un risc crescut de recidivă după ASCT.

În plus, pacienții care obțin remisiuni durabile sunt încă expuși la complicații tardive legate de ASCT, inclusiv malignități secundare, cataractă, disfuncție cardiacă, osteoporoză/necroză avasculară, hipotiroidism și infertilitate. Prin urmare, pentru a aduce îmbunătățiri substanțiale în rezultatele pacienților cu cHL avansat, este necesară dezvoltarea unor tratamente de primă linie mai eficiente, cu profiluri de toxicitate gestionabile.

Principala dovadă pentru susținerea extinderii indicației este obținută din studiul pivotal de fază 3, randomizat, în regim deschis ECHELON-1 (C25003). Acest studiu a comparat supraviețuirea modificată fără progresie (mPFS) obținută cu brentuximab vedotin + AVD (Adcetris plus doxorubicină [Adriamicină], vinblastină și dacarbazină, abreviat A+AVD, n=664) față de cea obținută cu ABVD (doxorubicină [Adriamicină], bleomicină, vinblastină și dacarbazină, n=670) ca tratament de primă linie pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (HL) stadiul III/IV CD30+. Obiectivul principal a fost mPFS evaluat prin revizuirea independentă, iar supraviețuirea globală (OS) a fost principalul obiectiv secundar.

Acest studiu a fost revizuit ca un studiu pivotal pentru extinderea indicației (EoI) în cazul limfomului CD30+ stadiul IV netratat anterior (II/0055). Rezultatele unei a doua analize intermediare a datelor OS au fost revizuite cu date de urmărire pe termen lung din studiul ECHELON-1 (II/0103). Datele de eficacitate prezentate în EoI actual se referă la o a doua analiză intermediară a OS predefinită efectuată pe 1 iunie 2021 (2021 IA2) și la o analiză descriptivă nepredefinită din 2023, prezentată ca răspuns la solicitarea de informații suplimentare. Aceste analize au fost realizate atât pentru analiza intenționată de tratament (ITT), cât și pentru mai multe subgrupuri de pacienți, **inclusiv noua populație țintă de pacienți cu boală în stadiul III.** În plus, au fost prezentate rezultatele actualizate privind PFS (de către investigator, din cauza întreruperii revizuirii independente) și evaluările de siguranță post-tratament.

Studiul C25003 - bazat pe a doua analiză intermediară a datelor privind supraviețuirea globală (OS) din studiul ECHELON-1 (C25003) – un studiu randomizat, în regim deschis, de fază 3, comparând A+AVD cu ABVD ca terapie de primă linie la pacienții cu limfom Hodgkin clasic avansat.

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric randomizat, în regim deschis, cu 2 grupuri de tratament, efectuat la 1.334 pacienți cu LH avansat netratat anterior în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]). Pacienții cu LH nodular predominant limfocitar (LHNPL) au fost excluși din studiu. Toți pacienții aveau boală cu expresie CD30 confirmată histologic. 62% dintre pacienți prezentau implicare extranodală. Dintre cei 1.334 pacienți, 664 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament cu ADCETRIS + AVD, iar 670 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament cu ABVD (doxorubicină [A], bleomicină [B], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) și stratificați în funcție de numărul de factori de risc conform Proiectului Internațional privind Factorii de Prognostic (International Prognostic Factor Project – IPFP) și de regiune. Pacienții au fost tratați în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile cu ADCETRIS 1,2 mg/kg administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute + doxorubicină 25 mg/m², vinblastină 6 mg/m² și dacarbazină 375 mg/m². Numărul mediu de cicluri administrate a fost 6 (interval: 1-6 cicluri). Tabelul 3 prezintă un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii. Nu au existat diferențe relevante între caracteristicile pacienților și ale bolii dintre cele două brațe.

Tabelul 3: Rezumatul caracteristicilor pacienților și ale bolii în studiul de fază 3 cu LH netratat anterior

	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Caracteristicile pacienților		
Media de vârstă (interval)	35 ani (18-82)	37 ani (18-83)
Pacienți ≥ 65 ani, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sex, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Indice ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Absent	0	2
Caracteristicile bolii		
Timpul mediu de la diagnosticul de LH până la prima doză (interval)	0,92 luni (0,1-21,4)	0,89 luni (0,0-81,4)
Stadiul bolii ^a la diagnosticul inițial de LH, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nu este cazul	1 (< 1)	1 (< 1)
Absent	0	2 (< 1)
Implicare extranodală la momentul diagnosticului, n (%)	411 (62)	416 (62)
Factori de risc IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Implicarea măduvei osoase la momentul diagnosticului sau al includerii în studiu, n (%)	147(22)	151 (23)
Simptome B ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

a - Conform stadializării Ann Arbor. b. - IPFP = Proiectul Internațional privind Factorii de Prognostic.

Criteriul final principal de evaluare în cadrul Studiului C25003 l-a constituit SFP modificată (SFPm) conform Independent Review Facility (IRF), definită ca timpul de la randomizare până la evoluția bolii, deces sau dovezi de răspuns non-complet (Rnon-C) după finalizarea tratamentului de primă linie conform IRF, urmat de tratament antineoplazic. Momentul atribuit evenimentului modificat l-a constituit data primei scanări PET după finalizarea tratamentului de primă linie care a demonstrat absența răspunsului complet (RC), definit printr-un scor Deauville ≥ 3 . SFP modificată medie conform evaluării IRF nu a fost atinsă în niciunul dintre grupurile de tratament. *Rezultatele la populația cu intenție de tratament (ITT) au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD, cu un raport de risc stratificat de 0,770 (Î 95%, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), ceea ce indică o reducere cu 23% a riscului de evenimente aferente SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD. Tabelul 4 prezintă rezultatele de eficacitate pentru SFP modificată și supraviețuirea globală (SG) la populația ITT.*

Tabelul 4: Rezultate de eficacitate pentru pacienți cu LH netratat anterior, tratați cu 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 zile (ITT)

	Populație cu intenție de tratament (ITT)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Raport de risc stratificat și valoarea p
Număr de evenimente (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (Î 95% [0,60; 0,98])
SFPm estimată ^a conform IRF la 2 ani (%)	82,1 (Î 95% [78,8; 85,0])	77,2 (Î 95% [73,7; 80,4])	valoarea p = 0,035
Supraviețuire globală ^b Număr de decese (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (Î 95% [0,45; 1,18]) valoarea p = 0,199

a. - La momentul analizei, timpul mediu de urmărire pentru SFP modificată pentru ambele grupuri de tratament a fost 24,6 luni.

b. - Date provenite dintr-o analiză SG intermediară.

Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii, modificată, conform IRF la populația ITT (ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD)

Alte criterii finale secundare de evaluare a eficacității, incluzând rata RC și RRO la finalul schemei de randomizare, rata RC la finalul tratamentului de primă linie și rata negativității PET la finalul Ciclului 2, durata răspunsului (DR), durata remisiunii complete (DRC), supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea fără evenimente (SFE), toate acestea au prezentat tendințe în favoarea ADCETRIS + AVD la populația ITT.

Analizele prespecificate ale SFP modificate conform IRF, pe subgrupuri, nu au arătat diferențe semnificative clinic între cele două brațe de tratament la pacienții vârstnici (pacienți ≥ 60 ani [n = 186] [RR = 1,00, IÎ 95% (0,58; 1,72)] și ≥ 65 ani [n = 122] [RR = 1,01, IÎ 95% (0,53; 1,94)]) și la pacienții fără localizări extraganglionare (n = 445) (RR = 1,04, IÎ 95% [0,67; 1,62]).

De la data limită 1 iunie 2021, la aproximativ 5 ani de la înrolarea ultimului pacient, rezultatele în rândul populației ITT au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în grupul de tratament cu ADCETRIS + AVD, comparativ cu pacienții tratați cu ABVD [RR = 0,59, IÎ 95% (0,396; 0,879)], vezi Figura 3.

La populația cu boală în stadiul III, rezultatele SG au indicat o reducere cu 14% a riscului de deces în grupul cu A + AVD comparativ cu pacienții din grupul cu ABVD (RR = 0,86, IÎ 95% [0,452; 1,648]); la populația cu boală în stadiul IV a existat o reducere cu 52% a riscului de deces (RR = 0,48, IÎ 95% [0,286; 0,799]). O analiză pe subgrupuri a SG nu a arătat diferențe semnificative clinic între cele două brațe de tratament la pacienții fără localizări extraganglionare (n = 445) (RR = 1,18, IÎ 95% [0,641; 2,187]).

SG mediană nu a fost atinsă nici la pacienții din brațul de tratament cu A+AVD, nici la cei din brațul de tratament cu ABVD [IÎ 95% (NE, NE)].

Figura 3: Supraviețuire globală (ADCETRIS + AVD față de ABVD) (ITT, timp median de urmărire 6 ani)

A fost efectuată analiza descriptivă a SG pe baza datelor din studiul de urmărire mediană cu durată peste 7 ani privind SG. În cadrul populației ITT a fost înregistrat deces la un procent scăzut de pacienți randomizați la grupul cu A + AVD (44 decese, 7%) comparativ cu pacienții randomizați la grupul cu ABVD (67 decese, 10%; RR = 0,61, ÎI 95% [0,414; 0,892]). A fost înregistrat deces la procente similare de pacienți în Stadiul III randomizați la grupul cu A + AVD (20 decese, 8%) și în grupul cu ABVD (20 decese, 8%) (RR = 1,00, ÎI 95% [0,540; 1,866]). A fost înregistrat deces la un procent scăzut de pacienți în Stadiul IV randomizați la A + AVD (24 decese, 6%) comparativ cu pacienții randomizați la grupul cu ABVD (46 decese, 11%; RR = 0,48, ÎI 95% [0,291; 0,784]).

În cadrul populației ITT, chimioterapia ulterioară de urgență (n = 66) și chimioterapia în doză crescută și transplantul (n = 36) au fost utilizate la un procent de pacienți cu 33% mai mic în cadrul populației ITT tratate cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 99, respectiv n = 54). La populația cu boală în Stadiul IV, chimioterapia ulterioară de urgență (n = 45) a fost utilizată la un procent de pacienți cu 35% mai mic în grupul tratat cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 69), iar chimioterapia în doză crescută și transplantul (n = 29) au fost utilizate la un procent de pacienți cu 22% mai mic în grupul tratat cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 37).

Eficacitatea clinică a brentuximab vedotin în tratamentul de primă linie al LH în stadiul III sau IV este considerată demonstrată printr-o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în mPFS și OS, indicată de un HR de 0,770 și respectiv 0,59, în favoarea A+AVD comparativ cu ABVD în populația studiată. Această diferență pare a fi determinată în principal de pacienții în stadiul IV. *Cu date actualizate privind OS (HR 1,004 (95% CI, 0,540-1,866), conform analizei descriptive din 2023), nu pare să existe un avantaj în supraviețuire pentru pacienții în stadiul III, dar nici nu se observă un efect dăunător.*

Profilul de siguranță

În ansamblu, datele arată că toxicitatea regimului A+AVD este semnificativă. Comparativ cu ABVD, se observă un profil de toxicitate diferit, iar toxicitatea este în general mai mare pentru A+AVD la pacienții cu limfom Hodgkin clasic (cHL). Tratamentul ABVD este asociat cu un risc crescut de toxicitate pulmonară, în timp ce tratamentul A+AVD este asociat cu un risc crescut de neuropatie periferică și neutropenie/citopenie. Nu au fost raportate noi probleme de siguranță, iar siguranța pe termen lung este conformă cu ceea ce se poate aștepta de la aplicarea inițială în limfomul Hodgkin. Tipurile de reacții adverse (AEs), evenimente adverse grave (SAEs) și evenimente adverse tratate (TEAEs) au fost comparabile în cadrul populației de siguranță și nu au diferit în funcție de prezența bolii extranodale sau de stadiul bolii (III/IV) în brațul A+AVD. *Se observă că pacienții în stadiul III au mai multe SAEs și întreruperi ale medicamentului în comparație cu cei în stadiul IV, însă nu a fost găsită o cauză clară pentru aceste diferențe.*

În general, datele pot fi luate în considerare pentru a confirma profilul de siguranță cunoscut al brentuximab vedotin în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină.

În procedura II/0055, următoarele măsuri au fost considerate necesare pentru a aborda problemele legate de siguranța clinică: DAPP va furniza date dintr-o prelungire cu 10 ani a studiului pivot de fază 3 C25003 (ECHELON-1), care va urmări siguranța.

În studii în care ADCETRIS a fost administrat în tratament asociat la pacienți cu LH avansat netratat anterior (C25003) reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 10\%$) au fost: infecții, neutropenie, neuropatie senzitivă periferică, greață, constipație, vărsături, diaree, oboseală, febră, alopecie, anemie, scădere ponderală, stomatită, neutropenie febrilă, durere abdominală, scăderea apetitului alimentar, insomnie, ostealgie, erupții cutanate tranzitorii, tuse, dispnee, artralgie, mialgie, dorsalgie, neuropatie motorie periferică, infecție la nivelul tractului respirator superior și amețeli.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, TAKEDA PHARMACEUTICALS SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN și cu DC ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III sau IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)”, este **rambursat în total în 5 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Finlanda, Germania, Grecia și Suedia.

3. CONCLUZII

- Limfomul Hodgkin este o neoplazie limfatică, reprezentând aproximativ 10% din toate limfoamele. HL este caracterizat histologic prin prezența celulelor maligne Hodgkin și Reed Sternberg (HRS), care sunt înconjurate de celule inflamatorii non-maligne.
- În Uniunea Europeană (UE), estimările GLOBOCAN indică faptul că în 2012 au fost diagnosticate 20.410 cazuri noi de limfom Hodgkin și au avut loc 5.887 de decese asociate acestei boli (în toate categoriile de vârstă), cu o prevalență pe 5 ani de 67.782 de cazuri la adulți.
- Cel mai frecvent semn al limfomului Hodgkin clasic (CHL) este mărirea sau umflarea nedureroasă a ganglionilor limfatici din partea superioară a corpului (cel mai des în gât, axile sau mediastin). Mâncărimile, oboseala și scăderea apetitului pot fi, de asemenea, simptome de debut.
- Tratamentul limfomului Hodgkin depinde în mare măsură de caracteristicile histologice, stadiul bolii și prezența sau absența factorilor de prognostic. Scopul tratamentului pentru pacienții cu limfom Hodgkin este vindecarea bolii și gestionarea complicațiilor pe termen scurt și lung.

- În scopul planificării tratamentului, limfomul Hodgkin clasic (cHL) este adesea împărțit în boală în stadiu incipient (Stadiul I/II) și boală în stadiu avansat (Stadiul III/IV). În absența caracteristicilor nefavorabile, prognosticul pentru boala în stadiu incipient este excelent. Astfel, abordarea de tratament de primă linie pentru acești pacienți se concentrează pe minimizarea toxicității terapiei, menținând în același timp rate ridicate de vindecare.
- Un nou agent țintit, conjugatul anticorp-medicament brentuximab vedotin (Adcentris), a demonstrat o eficacitate substanțială împotriva cHL recurent și este testat în combinație cu agenți standard.
- Eficacitatea și siguranța ADCETRIS (Brentuximab vedotin) au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric randomizat, în regim deschis, cu 2 grupuri de tratament, efectuat la 1.334 pacienți cu LH avansat netratat anterior în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]).
- Eficacitatea clinică a brentuximab vedotin în tratamentul de primă linie al LH în stadiul III sau IV este considerată demonstrată printr-o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în mPFS și OS, indicată de un HR de 0,770 și respectiv 0,59, în favoarea A+AVD comparativ cu ABVD în populația studiată.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN** și cu **DC ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „*ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III sau IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)*”, întrunește criteriile de **adăugare** 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, *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, P3: Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN** și cu **DC ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă**, cu includerea în protocolul terapeutic aferent DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN (limfom Hodgkin, netratat anterior) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de *pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III, netratat anterior, corespunzător indicației terapeutice : „ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul III sau IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Adcetris (Adcetris, INN-brentuximab vedotin (europa.eu))
2. EPAR Adcetris (ADCETRIS, INN - brentuximab vedotin (europa.eu))
3. Ghiduri ESMO (Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (annalsofoncology.org))
4. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
5. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/391>
6. <https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/about.html>
7. <https://www.nhs.uk/conditions/hodgkin-lymphoma/>
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>

Raport finalizat in data de: 21.10.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU