



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENALIDOMIDUM

INDICAȚIE: *Lenalidomidă Sandoz este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior*

Data depunerii dosarului

17000

Numărul dosarului

27.10.2020

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lenalidomidum

1.2.1. DC: Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule

1.2.2. DC: Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule

1.2.3. DC: Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule

1.2.4. DC: Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule

1.3. Cod ATC: L04AX04

1.4. Data eliberării APP: 05.12.2018

1.5. Deținătorul de APP: SC Sandoz SRL, România

1.6. Tip DCI: generic fără DCI în Listă

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

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	5mg, 10 mg, 15mg, 25mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru: Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule	Cutie cu blist. OPA-AI-PVC/AI x 21 caps.

1.8 Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule	8,724.65 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule	9,605.54 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule	372.46 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule	395.18 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule	415.45 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule	457.40 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule	7,821.79 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule	8,298.90 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule, RCP Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule, RCP Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule, RCP Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lenalidomidă Sandoz este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.	Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile. Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9 / \text{l}$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9 / \text{l}$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9 / \text{l}$.	Durata medie a tratamenului nu este menționată.

Alte informații din RCP :

Etapale reducerii dozelor

	Lenalidomidă
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Lenalidomida a fost utilizată în studii clinice la pacienții cu mielom multiplu cu vârsta de până la 91 ani. Deoarece pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea o funcție renală scăzută, alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament. Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu. Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/minut}$, necesitând dializă).

Mielom multiplu

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei (zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/minut}$)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/minut}$, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg, la fiecare două zile
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/minut}$, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

După inițierea terapiei cu lenalidomidă, modificarea ulterioară a dozei de lenalidomidă la pacienții cu insuficiență renală trebuie să se bazeze pe toleranța individuală a pacientului la tratament.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice privind utilizarea lenalidomidei la pacienții cu insuficiență hepatică și nu există recomandări specifice privind regimul de dozaj.

Copii și adolescenți

Lenalidomidă Sandoz nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, de la naștere și până la o vârstă mai mică de 18 ani, din motive legate de siguranță

Contraindicații

- ✓ Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- ✓ Femei gravide
- ✓ Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Pe site-ul autorității competente în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța, au fost publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului lenalidomidă cu denumirea comercială Revlimid, indicat pentru categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9.

Primul raport de evaluare cuprinde avizul Comisiei pentru Transparență datat 10 octombrie 2007, avizul fiind favorabil rambursării medicamentului evaluat. În raport sunt menționate următoarele concentrații aferente medicamentului Revlimid, cu forma farmaceutică capsulă: 5mg, 10 mg, 15 mg și 25 mg. Beneficiul terapeutic aferent medicamentului lenalidomidă a fost evaluat pe baza rezultatelor studiilor clinice de fază III, MM-009 și MM-010.

Cele 2 studii au avut drept obiectiv principal demonstrarea superiorității terapiei asociate lenalidomidă + dexametazonă față de monoterapia cu dexametazonă, dpdv al eficacității și siguranței, terapiile fiind administrate pacienților cu mielom multiplu pretratați în prealabil cu cel puțin o terapie. Medicamentele au fost administrate pacienților din studii, în regim randomizat și dublu-orb.

Criteriul principal de evaluare pentru ambele studii a fost reprezentat de timpul până la progresia bolii, definit ca perioada dintre randomizare și prima apariție a unuia dintre următoarele evenimente: evoluția bolii sau deces care a fost cauzat de evoluția bolii.

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de:

- rata de răspuns (completă, parțială și totală),
- supraviețuirea globală,
- timpul până la apariția primului eveniment osos simptomatic
- timpul până la apariția primului semn al agravării stării generale (scorul ECOG 1).

În ambele studii, pacienții din grupul tratat cu lenalidomidă+ dexametazonă au primit 25 mg de lenalidomidă pe cale orală o dată pe zi începând din ziua 1 și până în ziua 21.

Pentru primele 4 cicluri de tratament, pacienții din ambele grupuri au fost tratați cu 40 mg dexametazonă comprimate cu regim de administrare o dată pe zi începând din ziua 1 și până în ziua 4 și respectiv în zilele 9-12 și zilele 17-20 din fiecare ciclu de 28 de zile.

Regimul de administrare al dexametazonei a fost ulterior redus la intervalul ce cuprinde zilele 1-4 din următoarele cicluri de tratament, doza fiind de 40mg o dată pe zi.

Conform protocoalelor celor 2 studii clinice, terapiile au fost administrate în regim continuu, până la înregistrarea progresiei bolii.

Solicitantul a furnizat rezultatele provenite din 3 analize:

- o analiză intermediară inițială prevăzută în protocol (efectuată după ce 50% dintre pacienți au prezentat evenimentul „progresie”)
- o a doua analiză care acoperea întreaga perioadă de tratament dublu orb de la randomizare până la aproximativ un an de monitorizare.
- o analiză care a inclus datele provenite din cele două studii, analiză care nu a fost prevăzută în niciunul dintre cele 2 protocoale de studiu.

Rezultatele studiilor au evidențiat următoarele:

- media vârstei pacienților înrolați a fost de 62,7 ani;
- aproximativ o treime dintre pacienți au fost încadrați în stadiul II al bolii și două treimi în stadiul III;
- aproximativ o treime dintre pacienți au prezentat eșec la tratament după administrarea unei singure linii de tratament, iar 2/3 dintre pacienți au prezentat eșec la 2 sau 3 linii de tratament;
- transplantul de celule stem a fost efectuat în aproximativ jumătate din cazuri (46,4% dintre pacienți au beneficiat de un transplant, iar 11,5% dintre pacienți au beneficiat de 2 transplanturi);
- analiza intermediară a fost realizată cu date provenite de la 692 pacienți dintre cei 704 înrolați; Datele aferente celorlalți 12 pacienți nu erau încă disponibile, la data analizei intermediare. Rezultatele acestei analize provizorii au fost evaluate de către un comitet independent de monitorizare a datelor, care a constatat următoarele: 57,3% și 56,6% dintre pacienții care au primit monoterapie cu dexametazonă au

prezentat progresia bolii, comparativ cu 25,9% și 22,2% dintre pacienții alocați în grupurile tratate cu lenalidomidă + dexametazonă. Aceste rezultate sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel 1: Analiza criteriului principal: timpul până la înregistrarea progresiei (prima analiză statistică)

		Studiul MM-009 (iulie 2004)		Studiul MM-010 (septembrie 2004)	
		Lena+Dexa	Dexa	Lena+Dexa	Dexa
Nr. de pacienți	N	170	171	176	175
Progresie	n (%)	44 (25,9)	98 (57,3)	39 (22,2)	99 (56,6)
Date cenzurate	n (%)	126 (74,1)	73 (42,7)	137 (77,8)	76 (43,4)
Timpul până la înregistrarea progresiei bolii (săptămâni)	Mediana [IC 95%]	41,1 [30,3- NA]	20,1 [16,7-24,1]	NA [36,1- NA]	20,1 [20,0-22,1]
Rata de hazard [IC 95%]		3,07 [2,15, 4,40]		3,25 [2,23, 4,7]	
p determinat cu testul Log-rank		<0,001		<0,001	

NA= valoarea nu a fost atinsă

Criteriile predefinite în protocoale pentru declararea superiorității terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă comparativ cu monoterapia cu dexametazonă, d.p.d.v. al eficacității au fost îndeplinite, conform rezultatelor analizei intermediare.

Timpul până la înregistrarea progresiei bolii (criteriul principal de evaluare) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) în grupurile de pacienți care au fost tratate cu asocierea dintre lenalidomidă + dexametazonă.

Referitor la studiul clinic cu protocol MM-009, mediana timpului până la înregistrarea progresiei bolii în grupul de pacienți tratat cu monoterapia cu dexametazonă a fost de 20,1 săptămâni comparativ cu 41,1 săptămâni în grupul de pacienți tratat cu lenalidomidă + dexametazonă.

Rezultatele studiului MM-010 au arătat că mediana timpului până la înregistrarea progresiei bolii în grupul de pacienți tratat cu lenalidomidă + dexametazonă nu a fost atinsă, în timp ce valoarea aferentă acestui parametru înregistrată în grupul de pacienți tratat cu monoterapia cu dexametazonă a fost de 20,1 săptămâni.

Ca urmare a solicitării Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, compania a furnizat o analiză a datelor din fiecare studiu, care a acoperit întreaga perioadă de tratament administrat în regim dublu-orb, începând de la randomizare până la aproximativ 1 an de monitorizare suplimentară, comparativ cu analiza intermediară.

În cazul celor 704 de pacienți din cele două studii, mediana duratei de monitorizare în regim dublu-orb a fost de 98 săptămâni (22,6 luni). Rezultatele obținute în privința obiectivului principal au arătat că timpul până la înregistrarea progresiei bolii a fost mai mare în grupul tratat cu lenalidomidă+ dexametazonă, comparativ cu grupul tratat cu monoterapia cu dexametazonă, la fel ca rezultatele observate în timpul primei analize statistice efectuate (aproximativ 48 de săptămâni în grupul tratat cu lenalidomidă față de 20,1 săptămâni în grupul tratat cu dexametazonă).

Ratele de răspuns obiectiv (răspunsuri complete, răspunsuri parțiale foarte bune și răspunsuri parțiale) au fost de 52,9% (în studiul MM-009) și de 50,0% (în studiul MM-010), în grupurile de pacienți tratate cu lenalidomidă + dexametazonă versus 16,4% și respectiv 19,4% în grupurile tratate cu dexametazonă ($p < 0,001$ în ambele studii).

Ratele de răspuns complet (dispariția proteinei monoclonale serice și a infiltrației plasmocitelor maligne a măduvei osoase menținute timp de cel puțin 6 săptămâni) au fost 8,2% (în studiul MM-009) și respectiv 7,4% (în studiul MM-010) în grupurile de pacienți tratate cu lenalidomidă + dexametazonă față de 0,6% în fiecare dintre grupurile de pacienți tratate cu dexametazonă din cele două studii.

În studiul MM-009 rata de supraviețuire globală a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) în grupul de pacienți tratat cu lenalidomidă + dexametazonă ($37/177 = 20,9\%$) comparativ cu grupul de pacienți tratat cu dexametazonă ($62/176 = 35,2\%$). Mediana supraviețuirii globale nu a putut fi obținută în grupul tratat cu lenalidomidă + dexametazonă din cauza numărului redus de decese, în timp ce, în grupul tratat cu dexametazonă, mediana supraviețuirii globale a fost de 21,5 luni.

În studiul MM-010 rata de supraviețuire globală nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament (47 de decese au fost raportate în grupul tratat cu dubla-terapie versus 59 de decese raportate în grupul cu monoterapie).

Datorită rezultatelor provenite din analiza intermediară, brațul de tratament cu dexametazonă a fost suspendat la recomandarea Comitetului de monitorizare. Prin urmare, toți pacienții din grupul care a fost tratat cu monoterapie cu dexametazonă, respectiv 170 din 351 de pacienți randomizați, au trecut pe brațul cu dubla-terapie.

Analiza combinată a rezultatelor studiilor MM-009 și MM-010 ($n = 704$) a arătat că:

- mediana timpului până la progresia bolii a fost de 48,3 săptămâni (95% CI: 41,1–60,1) în grupul de pacienți care au fost tratați cu lenalidomidă + dexametazonă vs 20,1 săptămâni (IC 95%: 19,9–20,7) în grupul de pacienți care au primit dexametazonă, monoterapie (HR = 0,35 [0,29–0,43]; $p < 0,001$).
- ratele globale de răspuns (complete, parțiale) au fost mai mari în grupul de pacienți care au primit lenalidomidă + dexametazonă decât în grupul de pacienți care au primit dexametazonă în monoterapie (60,6% față de 21,9%, $p < 0,001$).
- rata de supraviețuire la un an a fost de 82% în grupul de pacienți tratat cu lenalidomidă + dexametazonă comparativ cu 75% în grupul de pacienți care au primit dexametazonă monoterapie (HR = 0,75; IC 95% 0,59–0,95; $p = 0,015$).
- mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost de 47,3 săptămâni (95% CI 36,9–58,8) la pacienții tratați cu lenalidomidă + dexametazonă comparativ cu 20,1 săptămâni (IC 95%: 18,1–20,3) la pacienții tratați cu dexametazonă.

- creșterea mediane timpului până la progresia bolii în cazul pacienților tratați cu terapia asociată lenalidomidă+ dexametazonă comparativ cu monoterapia cu dexametazonă, răspuns obținut inclusiv în subgrupul de pacienți care au prezentat eșec la terapia cu bortezomib (27 de pacienți au fost tratați cu dubla-terapie dintre cei 54 incluși în cele două studii).

În privința profilului de siguranță aferent terapiilor asociate, rezultatele celor 2 studii au arătat că nr. de pacienți care au prezentat cu cel puțin un eveniment advers a fost mai mare în grupul tratat cu lenalidomidă + dexametazonă, respectiv 325 de pacienți (92%) comparativ cu grupul tratat cu dexametazonă, respectiv 288 de pacienți (82%).

Terapia asociată lenalidomida+dexametazona a fost corelată cu o incidență mai mare a cazurilor de neutropenie, anemie și trombocitopenie comparativ cu monoterapia cu dexametazona:

- neutropenie grad 3/4: 35,4% vs 3,4%
- anemie de grad 3/4: 10,8% vs 6%
- trombocitopenie grad 3/4: 13% vs 6,3%.

Printre evenimentele adverse grave raportate cu o frecvență mai mare în grupul tratat cu lenalidomidă+ dexametazonă versus grupul tratat cu dexametazonă, în monoterapie, se numără:

- ✓ accidente tromboembolice venoase:
 - tromboze venoase profunde 7,1% vs 3,1%,
 - embolie pulmonară 3,7% vs 0,9%
- ✓ neutropenie febrilă: 1,7% vs. 0%
- ✓ insuficiență cardiacă congestivă: 1,4% vs. 0%.

Având în vedere rezultatele studiilor clinice analizate, Comisia pentru Transparență a decis că **beneficiul asociat terapiei lenalidomidă+dexametazonă**, pentru pacienții cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior, **este important**. În raport se menționează că mediana supraviețuirii pacienților cu mielom multiplu este de 3-5 ani. Recomandarea de rambursare a terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă este ca tratament de linia a-II, respectiv de linii ulterioare de tratament.

Alte terapii utilizate pentru aceeași categorie de pacienți pentru care este indicată lenalidomida, sunt: talidomidă, melfalan, ciclofosfamidă, vincristină, carmustină, interferon alfa 2a, bortezomib, corticosteroizi.

Cel de-al doilea raport de evaluare a lenalidomidei cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul francez la data de 6 iunie 2012. Raportul menționează medicamentul cu DC Revlimid, cu forma farmaceutică capsulă și concentrațiile: 5mg, 10mg, 15mg, 25mg. Avizul Comisie pentru Transparență datat 6 iunie 2012 este favorabil rambursării medicamentului evaluat. **Beneficiul terapeutic aferent lenalidomidei** pentru categoria de

pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9, rezultat în urma evaluării noilor date depuse de solicitant, a fost considerat **important** în opinia experților francezi.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă indicată pacienților cu mielom multiplu pretratați.

Primul raport publicat pe site-ul NICE, este **raportul cu nr. ta171**, data publicării fiind 18 iunie 2009. Conform acestui document **este recomandată administrarea lenalidomidei în asociere cu dexametazonă ca terapie de cel puțin linia a III-a pentru pacienții cu mielom multiplu**, în condițiile respectării discount-ului agreeat pentru asigurarea accesului pacienților la tratament. În raport este menționată concentrația de 25 mg aferentă medicamentului Revlimid cu forma farmaceutică capsulă. Dovezile privind eficacitatea și siguranța terapiei lenalidomidă+dexametazonă, analizate de către experții britanici au provenit din studiile clinice cu protocol MM-009 și MM-010.

Având în vedere absența studiilor clinice care să compare terapii de linia a II-a și respectiv de linii ulterioare de tratament cu monoterapia cu dexametazonă, Comitetul a acceptat luare în considerare drept comparator pentru lenalidomidă a dexametazonei în doză mare. Conform rezultatelor obținute în cele 2 studii, timpul până la progresia bolii a fost semnificativ crescut în grupul de pacienți tratați cu lenalidomidă+dexametazonă, inclusiv în subgrupurile de pacienți tratați anterior înrolării în studii cu bortezomib sau talidomidă. În plus, supraviețuirea globală și ratele de răspuns au fost mai mari în grupul de pacienți care au primit lenalidomidă. Analizând datele provenite din cele 2 studii, Comitetul a concluzionat că dubla terapie lenalidomidă + dexametazonă este superioară dpdv al eficacității comparativ cu monoterapia cu dexametazonă inclusiv la pacienții care au primit o terapie, două terapii sau mai multe, una dintre aceste terapii incluzând talidomidă.

La data întocmirii acestui raport, medicamentul bortezomib era rambursat restricționat, doar ca terapie de linia a II-a, întrucât administrarea acestui medicament în liniile ulterioare de tratament nu a fost considerat cost-eficace, conform recomandărilor din raportul cu nr. ta129.

Dovezile privind eficacitatea relativă a terapiei lenalidomidă+dexametazonă versus monoterapia cu bortezomib au provenit dintr-o comparație indirectă realizată prin intermediul unui comparator comun: monoterapia cu doze mari de dexametazonă. În opinia Comitetului de evaluare rezultatele comparației indirecte trebuie privite cu precauție, datorită existenței unui grad de incertitudine, determinat de heterogenitatea studiilor analizate (existența diferențelor privind regimul de administrare al dexametazonei sau definiția răspunsului la tratament). În plus, s-a considerat că există un grad crescut de incertitudine în interpretarea rezultatelor comparației

indirecte în contextul în care bortezomibul era utilizat de rutină în asociere cu dexametazonă în practica medicală din Regatul Unit, pentru tratarea mielomului multiplu.

Efectele adverse apărute ca urmare a administrării terapiei cu lenalidomidă au fost de asemenea analizate. Dpdiv al pacienților, lenalidomida prezintă un profil de siguranță superior celorlalte terapii utilizate pentru episoadele de recădere. Experții clinicieni și reprezentanții pacienților au subliniat că lenalidomida este adecvată în special pacienților cu neuropatie periferică preexistentă. În raport se amintește de riscul semnificativ crescut de tromboză venoasă și embolie asociat terapiei cu lenalidomidă, care este combătut cu doze mici de aspirină, sau cu warfarină sau heparină cu greutate moleculară mică, ultimele 2 terapii fiind recomandate persoanelor cu istoric de tromboembolism venos sau alți factori de risc.

Pe baza dovezilor provenite din studiile clinice precum și a datelor oferite de Consiliul Cercetărilor Medicale din Regatul Unit (MRC), Comitetul a concluzionat că speranța de viață a pacienților cu mielom multiplu și cu recăderi, în absența terapiei cu lenalidomidă, este puțin probabil să fie mai mare de 24 de luni, însă cel mai probabil este de 9 luni. Dovezile provenite din studiile clinice sugerează, în opinia Comitetului de evaluare, că lenalidomida crește supraviețuirea cu peste 3 luni, comparativ cu dexametazonă. Alternativele terapeutice, talidomida și bortezomib, sunt puțin probabil să fie disponibile de rutină prin sistemul de sănătate din Regatul Unit, conform aprecierilor experților din Comitetul de evaluare.

Modelul economic propus de către companie, în care terapia cu lenalidomida +dexametazonă este considerată ca fiind a treia opțiune terapeutică pentru pacienții cu mielom multiplu a fost acceptat de către Comitet și prin urmare, a fost acordat avizul pozitiv de rambursare a terapiei evaluate, cu restricție față de RCP Revlimid.

Cel de-al doilea raport de evaluare a fost publicat la data de 26 iunie 2019 având nr. ta586. Conform acestui document, terapia asociată lenalidomidă+dexametazonă este recomandată pentru rambursare ca tratament de linia a II-a în cazul pacienților cu mielom multiplu, pretatați în prealabil cu o terapie pe bază de bortezomib. Recomandarea de compensare a terapiei cu lenalidomidă vizează pacienții care nu sunt eligibili pentru transplantul de celule stem sau pentru terapia de primă linie cu talidomidă, dar care sunt considerați eligibili pentru a primi ca terapie de primă linie un regim terapeutic ce include bortezomib.

În raport sunt menționate concentrațiile de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg și 25 mg aferente medicamentului Revlimid cu forma farmaceutică capsulă.

Pentru lenalidomidă, în opinia Comitetului de experți NICE, chimioterapia cu un agent alkilant a fost considerată comparatorul relevant. Această opțiune terapeutică era utilizată în practica medicală din Regatul Unit în absența lenalidomidei asociată cu dexametazonă.

Alte tratamente propuse inițial drept comparatori pentru lenalidomidă, dar invalidate de către Comitet au fost:

- ◆ bortezomib administrat în asociere cu un agent alkilant și corticosteroizi
- ◆ bendamustină.

Pentru anumite categorii de pacienți din Regatul Unit, conform opiniei experților clinicieni consultați de către NICE, reinițierea terapiei cu bortezomib, reprezintă una dintre alternativele de tratament. Însă această opțiune terapeutică nu a mai fost inclusă pe lista medicamentelor rambursate în sistemul de sănătate din Regatul Unit începând din anul 2015. Prin urmare, bortezomibul ca terapie de linia a II-a nu a fost considerată un comparator relevant pentru lenalidomidă.

Referitor la bendamustină, experții clinicieni au accentuat faptul că această opțiune terapeutică este rambursată ca linia a IV-a sau a V-a de tratament pentru mielomul multiplu și drept urmare a fost invalidată ca medicament comparator pentru schema lenalidomidă+dexametazonă, evaluată de către Comitet ca terapie de linia a II-a.

Monoterapia cu dexametazonă, utilizată în studiile clinice, nu a fost validată drept comparator pentru lenalidomidă, deoarece s-a considerat că corticosteroizii sunt administrați inițial ca parte a terapiei de primă intenție pentru mielomul multiplu, iar utilizarea ei ca tratament de linia a II-a nu reprezintă o opțiune de tratament recomandată de clinicieni și în plus nu este rambursată în Regatul Unit pentru această indicație.

Având în vedere medicamentul comparator pentru lenalidomidă, validat de către Comitet, dovezile clinice oferite de către compania, care a solicitat evaluarea tehnică a lenalidomidei (Revlimid), au provenit din cele 2 studii clinice amintite la punctul 2.1. (HAS) și dintr-un studiu clinic, cu un singur braț de tratament reprezentat de melfalan+prednisolon, care a inclus un eșantion populațional de mici dimensiuni și ale cărui rezultate au fost publicate în anul 1989.

În tabelul următor sunt prezentate succint câteva date privind cele 3 studii analizate de experții NICE.

Tabel 2: Rezumatul studiilor clinice analizate de experții NICE

Studii clinice	MM-009 și MM-010		Petrucci et al. (1989)
Design-ul studiului	Multicentric, randomizat, controlat		1 singur braț de tratament
Pacienți participanți la studiu	Aproximativ 35% dintre pacienții înrolați au primit o terapie și aproximativ 65% dintre pacienți au primit minim 2 terapii.		Pacienții înrolați au prezentat recăderi sau au fost refractari la chimoterapie. Nr. de terapii administrate în prealabil nu a fost raportat.
Nr. pacienților înrolați	353	351	34
Medicamente investigate	Lenalidomidă+dexametazonă	Placebo+dexametazonă	Melfalan+prednisolon
Mediana supraviețuirii fără progresia bolii (luni)	11.1	4.6	Nu a fost raportat
Mediana supraviețuirii globale (luni)	38.0	31.6	8.0

➤ ***lenalidomida+dexametazonă versus monoterapia cu dexametazonă***

Analiza rezultatelor provenite din studiile clinice MM-009 și MM-010 au arătat că terapia asociată lenalidomida+dexametazonă este superioară monoterapiei cu dexametazonă, dpdv al eficacității, apreciată prin parametrii: supraviețuirea fără progresia bolii sau supraviețuirea globală. În opinia Comitetului de evaluare, categoria de pacienți vizată pentru rambursare este diferită de cea înrolată în aceste studii clinice, întrucât:

- ◆ 2 pacienți dintr-un grup de 353 de pacienți care au primit lenalidomidă au fost pretratați în prealabil cu o terapie ce a inclus bortezomib;
- ◆ niciunul dintre criteriile de includere în studii nu a inclus pacienți pentru care terapia cu talidomidă a fost inadecvată, contraindicată sau intolerabilă;
- ◆ vârstele pacienților incluși în aceste studii au fost mai mici decât vârstele pacienților vizați de această evaluare;
- ◆ procentul pacienților participanți în aceste studii care au primit în prealabil minim 2 terapii a fost mare.

În pofida acestor diferențe constatate, experții clinicieni consultați de către Comitet au apreciat pe baza experienței lor din practica medicală curentă, că rezultatele celor 2 studii MM-009 și MM-010 pot fi aplicate și populației de pacienți vizate pentru rambursarea lenalidomidei ca terapie de linia a II-a.

Prin urmare, Comitetul a considerat că pentru categoria restrânsă de pacienți propusă pentru administrarea terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă, în regim compensat, terapia asociată amintită este superioară monoterapiei cu dexametazonă.

➤ ***lenalidomida+dexametazonă versus chimioterapie***

Comparând în mod grosier rezultatele obținute în cele 3 studii clinice, Comitetul a observat că dubla-terapie lenalidomidă+dexametazonă este superioară dpdv al eficacității chimioterapiei citotoxice, cu toate că această comparație nerandomizată asociază un risc crescut de eroare a rezultatelor. În plus, selecția pacienților înrolați în studiul publicat de Petrucci et al. nu este clar stabilită. Experții clinicieni consultați de către Comitet, au evidențiat că în pofida absenței unor dovezi robuste de comparație, prin prisma experienței lor clinice, dubla terapie ar fi mult mai eficace decât chimioterapia. Prin urmare, Comitetul a considerat că pentru categoria restrânsă de pacienți propusă pentru administrarea terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă, în regim compensat, terapia asociată amintită este cel mai probabil a fi superioară chimioterapiei citotoxice.

În concluzie, experții clinicieni au susținut că terapia asociată lenalidomidă+dexametazonă ar trebui utilizată cât mai precoce în terapia mielomului multiplu și că reinițierea terapiei cu lenalidomidă este puțin probabilă.

Comitetul a subliniat că strategia terapeutică a mielomului multiplu este în continuă schimbare, iar abordarea experților clinicieni consultați se va reflecta în decizia de rambursare. Deși numărul opțiunilor terapeutice de linia a II-a pentru mielomul multiplu a crescut, necesitatea de terapii inovatoare nu a fost acoperită.

Menționăm că modelele economice prezentate și discutate în rapoartele NICE nu sunt redată în acest raport.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Primul raport de evaluare a fost publicat pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentului la data de 10 mai 2010, având nr. 441/08. În raport este menționat medicamentul Revlimid cu forma farmaceutică capsulă și concentrațiile: 5mg, 10mg, 15mg și 25mg. Avizul de rambursare a terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă a fost restricționat pentru pacienții cu mielom multiplu pretratați anterior cu cel puțin 2 linii de tratament. Restricția a fost impusă de rezultatul analizei economice efectuate, care s-a dovedit a fi favorabilă rambursării terapiei evaluate pentru pacienții care necesită terapie de linia a III-a.

Evaluarea lenalidomidei ca parte a terapiei asociate, dpdv al eficacității și al siguranței s-a axat pe rezultatele a 2 studii clinice, detaliate la punctul 2.1.

Rezultatele obținute în privința criteriului principal de evaluare sunt prezentate succint în următoarele tabele:

Tabel 3: Rezultatele privind obiectivul principal: timpul până la progresia bolii la data desecretizării tratamentului administrat pe cele 2 brațe, în ambele studii

	Studiul 1		Studiul 2	
Terapiile testate	Lenalidomidă/dexametazonă	Dexametazonă	Lenalidomidă/dexametazonă	Dexametazonă
Nr. de pacienți	177	176	176	175
Mediana timpului până la progresia bolii (luni)	11.1	4.7	11.3	4.7
Rata de hazard (95% CI)	2.82 (2.15 - 3.70)		2.85 (2.16 - 3.76)	

Tabel 4: Analiza timpului până la progresie pe subgrupuri de pacienți, raportat la cele 2 studii

	1 tratament anterior		> 1 tratament anterior	
Terapiile testate	Lenalidomidă/dexametazonă	Dexametazonă	Lenalidomidă/dexametazonă	Dexametazonă
Nr. de pacienți	120	121	226	225
Mediana timpului până la progresia bolii (luni)	15.5	4.7	10.2	4.7
Rata de hazard (95% CI)	2.86 (2.04 - 4.01)		2.66 (2.10 - 3.37)	

Rata de răspuns obținută în grupul tratat cu lenalidomidă + dexametazonă a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul tratat cu dexametazonă și a fost similară între studii, 61% și 60%, comparativ cu 20% și respectiv 24%.



După o perioadă mediană de monitorizare de 48 de luni a pacienților din cele 2 studii, consolidarea rezultatelor obținute în aceste studii, a arătat că nr. de decese din grupul tratat cu lenalidomidă+dexametazonă a fost de 199 de pacienți (56%) și respectiv de 219 pacienți (62%) în grupul tratat cu dexametazonă.

În pofida faptului că 48% dintre pacienții alocați în grupul cu dexametazonă au primit ulterior tratament cu lenalidomidă+dexametazonă, după raportarea progresiei bolii și dezvăluirea tratamentului administrat, rezultatele obținute au arătat că există un beneficiu semnificativ privind supraviețuirea globală asociat terapiei cu lenalidomidă +dexametazonă, versus monoterapia cu dexametazonă (mediana 38,0 luni față de 31,6 luni).

Conform unei analize a datelor colectate până în ianuarie 2007 provenite din cele 2 studii, tratamentul cu lenalidomidă + dexametazonă comparativ cu monoterapia dexametazona a îmbunătățit semnificativ mediana supraviețuirii globale la pacienții care au primit două sau mai multe terapii anterioare: 32,4 și respectiv 27,3 luni. La pacienții pretratați cu o terapie, mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în grupul tratat cu dubla-terapie și a fost de 35,3 luni în grupul tratat cu dexametazonă.

Dpdv al profilului de siguranță, anemia, neutropenia, trombocitopenia, constipația, pneumonia, scăderea ponderală, hipokaliemia, hipocalcemia, tremorul, erupțiile cutanate și tromboza venoasă profundă (DVT) au fost raportate semnificativ mai frecvent în grupul tratat cu lenalidomidă+ dexametazonă comparativ cu grupul în care s-a administrat monoterapia de dexametazonă.

Cele mai frecvente evenimente adverse (EA) asociate tratamentului cu lenalidomidă au fost hematologice; în principal neutropenie și trombocitopenie, acestea fiind principalele motive pentru reducerea dozei. Evenimentele adverse cardiace au fost raportate mai frecvent în grupul care a primit lenalidomidă plus dexametazonă decât în grupul în care s-a administrat monoterapia cu dexametazonă (18% față de 11%).

Terapia cu lenalidomida + dexametazona s-a asociat cu un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, tromboza venoasă profundă severă fiind raportată la 7% dintre pacienții care au primit lenalidomidă față de 3% dintre pacienții tratați cu dexametazonă.

Rezultatele însumate ale ambelor studii au arătat că embolia pulmonară și neutropenia au fost motivele principale pentru întreruperea tratamentului cu lenalidomidă comparativ cu anemia și trombocitopenia, motive de întrerupere a tratamentului cu dexametazonă.

Datorită similitudinilor structurale dintre lenalidomidă și talidomidă, a fost elaborat un program de gestionare a riscurilor pentru a furniza date despre riscul potențial de teratogenitate și pentru a restricționa utilizarea la femeile în perioada fertilă. Potențialul neurotoxic al lenalidomidei asociat cu utilizarea pe termen lung nu a fost pe deplin rezolvat și din această cauză a fost luată în considerare monitorizarea post-comercializare. Datele



obținute într-un program de acces extins la terapia cu lenalidomidă, care a cuprins 1.438 de pacienți cu mielom multiplu, au confirmat rezultatele privind siguranța terapiei cu lenalidomidă evaluată în studiile pivotale (cele 2 studii prezentate).

Beneficiul semnificativ în privința timpului până la progresia bolii (TTP) adus de terapia cu lenalidomidă a fost menținut în timp. Analizele de sensibilitate efectuate în funcție de valorile criteriului principal de evaluare, au luat în calcul un criteriu de evaluare (a obiectivului principal) mai conservator reprezentat de supraviețuirea fără progresie a bolii (un criteriu de evaluare similar cu TTP, dar care include decesul din orice cauză). Analiza a confirmat rezultatele analizei TTP primare.

În privința supraviețuirii globale, dubla terapie și-a demonstrat superioritatea față de monoterapia cu dexametazonă, deși beneficiul real atribuit lenalidomidei nu a fost pe deplin stabilit datorită numărului semnificativ de pacienți alocați inițial pe brațul cu dexametazonă, care au fost tratați ulterior cu lenalidomidă administrată în regim deschis, în plus față de pacienții care au primit lenalidomidă după dezvăluirea tratamentului administrat (170 dintr-un total de 351 pacienți). Acești pacienți au rămas atribuiți grupului cu dexametazonă și prin urmare, supraviețuirea globală estimată în grupul de pacienți tratați cu dexametazonă, a inclus și pacienți tratați cu lenalidomidă.

Analiza subgrupurilor de pacienți a arătat că beneficiul lenalidomidei + dexametazona comparativ cu dexametazona a rămas semnificativ statistic în subgrupurile de pacienți care au primit tratament anterior cu talidomidă sau bortezomib.

Dubla terapie a fost superioară monoterapiei cu dexametazonă în privința timpului până la progresie și în subgrupul de pacienți care au primit cel puțin două terapii anterior înrolării în studii, grup constituit din 65% (n = 456) din populația din studii.

Analiza secundară a criteriului principal de evaluare a evidențiat că TTP a fost semnificativ mai scurt pentru pacienții care au primit lenalidomidă plus dexametazonă după cel puțin două regimuri anterioare comparativ cu pacienții pentru care dubla terapie a fost inițiată ca linia a II-a de tratament: 10,2 luni față de 15,5 luni. Diferența s-a dovedit a fi mai mare, respectiv de 10,6 luni față de 17,1 luni, între pacienții care au primit cel puțin două terapii anterioare, comparativ cu o singură terapie administrată în prealabil, conform rezultatului unei analize asupra efectului terapiei anterioare anti-mielom în studiile pivotale, analiză care a raportat doar rezultate pentru grupul de pacienți tratați cu lenalidomidă și dexametazonă. Această analiză a evidențiat, de asemenea, că supraviețuirea globală (date culese până în decembrie 2008) a fost semnificativ mai scurtă pentru pacienții care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie comparativ cu una: 35,8 luni, respectiv 42,0 luni.

În acest context, în raport se amintește că mediana vârstei pacienților din cele 2 studii pivotale a fost cuprinsă între 62 și 64 de ani, iar mediana vârstei pacienților cu mielom multiplu din Reagtlul Unit este de 70 de ani, conform datelor furnizate de către Comitetul britanic pentru definirea standardelor în hematologie.

În privința monoterapiei cu dexametazonă ca opțiune de tratament pentru mielomul multiplu recidivat, recomandările Societății Europene pentru Oncologie Medicală din 2008 și ale Forumului Mielomului din Reagtlul Unit din 2009, recomandări aflate în vigoare la data publicării raportului scoțian, nu au vizat această schemă de tratament.

Cel de-al doilea raport de evaluare publicat pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentului a fost publicat la data de 7 aprilie 2014, având nr. 441/08. În raport este menționat medicamentul Revlimid cu forma farmaceutică capsulă și concentrațiile: 5mg, 10mg, 15mg și 25mg. Avizul de rambursare a terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă a fost restricționat pentru pacienții cu mielom multiplu care au prima recădere, după terapia de linia I cu bortezomib și pentru care terapia cu talidomidă nu este tolerată sau este contraindicată.

Evaluarea lenalidomidei ca parte a terapiei asociate, dpdv al eficacității și al siguranței s-a axat pe rezultatele celor 2 studii clinice, detaliate la punctul 2.1.

Rezultatele obținute în privința criteriului principal de evaluare în cadrul acestor studii sunt prezentate succint în următorul tabel.

Tabel nr.5: Rezultatele privind criteriul principal de evaluare

Data la care au fost culese datele din studii	Studiul 1 (MM-009)		Studiul 2 (MM-010)	
	28 iunie 2005		03 August 2005	
Medicamente investigate	Lenalidomidă	Placebo	Lenalidomidă	Placebo
Nr. de pacienți	177	176	176	175
Progresie, n (%)	92 (52%)	132 (75%)	82 (47%)	142 (81%)
Date cenzurate, n (%)	85 (48%)	44 (25%)	94 (53%)	33 (19%)
Mediana TTP, săptămâni	48.1	20.1	48.7	20.1
Rata de hazard (95% CI)	2.82 (2.15 - 3.70)		2.85 (2.16 - 3.76)	
Valoarea p	<0,001		<0,001	

După dezvăluirea medicamentelor administrate pe fiecare braț de tratament, rezultatele obținute au evidențiat un avantaj semnificativ privind supraviețuirea pentru pacienții tratați cu lenalidomidă în studiul MM-009. La data respectivă, au fost raportate 37 de decese (21%) în grupul cu lenalidomidă și 62 de decese (35%) în grupul placebo. În studiul MM-010, nu a fost observat niciun beneficiu semnificativ după dezvăluirea medicamentelor testate, fiind raportate 47 și 59 de decese.

Conform analizei datelor obținute până în iulie 2008, efectuată după o perioadă mediană de monitorizare de 48 de luni, analiză care a însumat rezultatele celor 2 studii, 56% (199/353) dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și



62% (219/351) dintre pacienții care au primit placebo au decedat. Mediana supraviețuirii globale a fost de 38,0 de luni, pe brațul cu lenalidomidă și respectiv de 31,6 luni ($p = 0,045$), pe brațul placebo.

După desecretizarea medicamentelor investigate, s-a observat că ratele globale de răspuns (ORR) au fost semnificativ mai mari în grupurile tratate cu lenalidomidă în comparație cu placebo (în studiul MM-09 ORR au fost 61% și 20%, iar în MM-010 ORR au fost 60% și respectiv, 24%).

Un subset de analize a populației de pacienți din cele 2 studii, alocate pe brațul cu lenalidomidă au explorat eficacitatea lenalidomidei la pacienții cu o terapie anterioară ($n = 133$) comparativ cu pacienții care au primit cu cel puțin două terapii anti-mielom anterior înrolării în studii ($n = 220$). TTP a fost semnificativ mai mare la pacienții care au primit o terapie anterioară, comparativ cu cei care au primit cel puțin două terapii anterioare, 17,1 comparativ cu 10,6 luni (raport de risc 0,68 [IC 95%: 0, 48 - 0,97]).

Nu a existat nicio diferență semnificativă între cele două subgrupuri în privința ORR, însă subgrupul care a primit o terapie anterioară pentru mielom multiplu a prezentat o supraviețuire globală semnificativ mai mare în comparație cu celălalt subgrup, când a fost estimată după dezvoltarea medicației investigate (mediana nu a fost atinsă versus 30,8 luni) și după o monitorizare extinsă - în 2008 (42,0 luni versus 35,8 luni).

Datele observaționale pentru susținerea utilizării lenalidomidei sau bortezomibului la pacienții tratați anterior cu bortezomib au fost publicate în urma studiului VISTA. VISTA a recrutat pacienți cu mielom multiplu care au fost randomizați la tratamentul de primă linie fie cu bortezomib + melfalan + prednisolon, fie cu melfalan + prednisolon.

Au fost disponibile date provenite de la 22 de pacienți care au primit un regim pe bază de lenalidomidă, după tratamentul inițial cu bortezomib și respectiv date provenite de la 22 de pacienți care au primit un regim pe bază de bortezomib, după tratamentul anterior cu bortezomib. S-a observat un răspuns complet sau parțial la 73% (16/22) dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și la 41% (9/22) dintre pacienții tratați cu bortezomib.

Conform datelor de siguranță provenite din cele două studii, evenimentele adverse severe au fost raportate la 57% (202/353) dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și la 47% (163/350) dintre pacienții cu placebo. Evenimente adverse care au determinat întreruperea medicamentului de studiu au avut loc la 25% dintre pacienții care au primit lenalidomidă și la 18% dintre pacienții cu placebo.

Evenimentele adverse hematologice de grad 3 sau 4 au fost raportate într-o proporție mai mare de către pacienții care au primit lenalidomidă comparativ cu pacienții care au primit placebo: neutropenie (35% față de 3,4%), anemie (11% față de 6,0%) și trombocitopenie (13% față de 6,3%). Dintre reacțiile adverse frecvent raportate de pacienții tratați cu lenalidomidă comparativ cu pacienții alocați pe brațul placebo, fac parte: constipație (42% față de

22%), pneumonie (14% față de 8,6%), scădere ponderală (19% față de 15%), tremor (21% față de 7,4%) și erupții cutanate (22% față de 10%).

Evenimente adverse cardiace au fost raportate în cazul a 18% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și respectiv la 11% dintre pacienții care au primit placebo. Majoritatea pacienților la care s-a administrat lenalidomidă și pentru care au fost raportate evenimente cardiace, au prezentat un istoric de afecțiuni cardiace.

Conform rezultatelor obținute în studiile clinice, terapia cu lenalidomidă comparativ cu placebo s-a asociat cu:

- un risc crescut de evenimente tromboembolice: tromboză venoasă profundă (9,1% față de 4,3%) și embolie pulmonară (4,0% față de 0,9%);
- un risc crescut de malignități primare, secundare: 3,98 comparativ cu 1,38 per 100 pacient/ani.

În privința comparatorului relevant pentru lenalidomidă, compania care a solicitat evaluarea a propus bortezomibul, ca tratament de reinițiere. În acest context, experții clinicieni consultați de SMC au apreciat că bortezomibul poate fi adecvat pentru grupul mic de pacienți pentru care a fost solicitată rambursarea lenalidomidei, respectiv pentru pacienții care au primit terapie inițială cu bortezomib și pentru care terapia cu talidomidă nu a reprezentat o opțiune terapeutică, însă această variantă de tratament ar depinde de durata de remisie obținută după terapia inițială.

De asemenea, au fost prezentate date privind eficacitatea rezultată din studii observaționale pentru a sprijini utilizarea de lenalidomidă și dexametazonă la pacienții aflați la prima recidivă care au avut un tratament prealabil cu bortezomib. Ca agent chimioterapeutic cu administrare orală, lenalidomida oferă o opțiune de tratament mai convenabilă pentru pacienți și servicii, evitând necesitatea administrării de injecții regulate de bortezomib.

Regimurile terapeutice ce includ bortezomib și talidomidă au fost considerate comparator pentru lenalidomidă de către experții SMC.

Recomandările ghidului ESMO din 2010 privind tratamentul episoadelor de recădere și a formelor refractare de mielom multiplu sunt:

- ◆ reinițierea terapiei administrată inițial pentru inducerea celei de-a doua remisiuni;
- ◆ talidomidă +/- dexametazonă +/- chemoterapie
- ◆ bortezomib +/- dexametazonă +/- chemoterapie
- ◆ lenalidomidă + dexametazonă.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, nu a publicat pe site raportul de evaluare pentru medicamentul lenalidomidă cu indicația mielom multiplu.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal German nu a publicat pe site-ul oficial rezoluția aferentă medicamentului lenalidomidă cu indicația mielom multiplu.

Conform informațiilor de pe websiteul Agenției Europene a Medicamentului, data eliberării autorizației de punere pe piață a DC Revlimid, DCI Lenalidomidum, este 14.06.2007. Conform Notei aferente Tabelului 4¹ din OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, „pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4¹, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA.”

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul cu DCI Lenalidomidum este rambursat în următoarele state membre ale Uniunii Europene:

Tabel nr. 6: Rambursarea medicamentului cu DCI Lenalidomidum în statele membre UE

Țara	Compensare DCI Lenalidomidum, capsulă, concentrație 5 mg	Compensare DCI Lenalidomidum, capsulă, concentrație 10 mg	Compensare DCI Lenalidomidum, capsulă, concentrație 15 mg	Compensare DCI Lenalidomidum, capsulă, concentrație 25 mg
Belgia	DA	DA	DA	DA
Croația	DA	DA	DA	DA
Republica Cehă	DA	DA	DA	DA
Danemarca	DA	DA	DA	DA
Finlanda	DA	DA	DA	DA
Franta	DA	DA	DA	DA
Grecia	DA	DA	DA	DA
Ungaria	NU	DA	DA	DA
Italia	DA	DA	DA	DA
Lituania	NU	NU	NU	DA
Marea Britanie	DA	DA	DA	DA
Olanda	DA	DA	DA	DA



Polonia	DA	DA	DA	DA
Slovacia	NU	DA	DA	DA
Slovenia	DA	DA	DA	DA
Suedia	DA	DA	DA	DA
Luxemburg	DA	DA	DA	DA

Conform prevederilor din O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, terapiile destinate pacienților cu mielom multiplu care au prezentat un prim episod de recădere, sunt următoarele:

1. Bortezomibum (monoterapie sau în combinații terapeutice)
2. Carfilzomibum (în combinație cu lenalidomida și dexametazonă și respectiv în combinație numai cu dexametazonă)
3. Daratumumabum (în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă)
4. Ixazomib (în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă).

În acest context precizăm că pentru o anumită categorie de pacienți, terapia cu lenalidomidă și dexametazonă reprezintă singura alternativă terapeutică de linia a II-a raportată la terapia carfilzomib+dexametazonă:

- pacienți pentru care terapia cu talidomidă nu este indicată
- pacienți pentru care terapia cu bortezomib este indicată ca linia I, iar reinițierea terapiei cu bortezomib este exclusă;
- pacienți pentru care nu este indicată administrarea a 3 medicamente ca parte a regimului de tratament pentru mielom multiplu.

Mielomul multiplu a rămas o afecțiune incurabilă până în prezent, însă pentru care există alternative de tratament al căror scop este de a prelungi supraviețuirea, de a îmbunătăți calitatea vieții prin ameliorarea simptomelor, controlând boala cu un efect minim al reacțiilor adverse. Mediana vârstei pacienților la momentul stabilirii diagnosticului este de 65 - 72 de ani. Însă, datele din literatura de specialitate sugerează că există și pacienți cu vârste < 30 de ani sau < 40 de ani care au fost diagnosticați cu mielom multiplu. Datorită caracterului heterogen al bolii, supraviețuirea pacienților după diagnosticare variază de la câteva luni la peste 10 ani de zile și este corelată cu vârsta pacientului.

Mai multe studii au identificat factori de prognostic care pot anticipa caracterul heterogen al mielomului multiplu din perspectiva supraviețuirii: nivelurile serice ale $\beta 2$ -microglobulinei, albuminei, proteinei C reactive și lactatdehidrogenazei (LDH).

Sistemul Internațional de Stadializare (ISS, International Staging System), cu o clasificare în trei stadii cu rol important și reproductibilă (prezentată în tabelul următor), se bazează pe asocierea dintre nivelurile serice de $\beta 2$ -microglobulină și albumină. Stadiul 3 ISS are prognosticul cel mai nefavorabil.

Tabelul 7 Sistemul internațional de stadializare a MM

Stadiu	Criterii
I	Nivelul seric al $\beta 2M < 3,5$ mg/ml și nivelul seric al albuminei $\geq 3,5$ g/dl
II	Nu se încadrează în stadiul I sau III*
III	Nivelul seric al $\beta 2M \geq 5,5$ mg/ml

*Există două posibilități pentru definirea stadiului II:

- Nivelul seric al $\beta 2M < 3,5$ mg/l, dar nivelul seric al albuminei $< 3,5$ g/dl;
- sau
- Nivelul seric al $\beta 2M$ de 3,5–5,5 mg/l indiferent de nivelul seric al albuminei.

$\beta 2M$, $\beta 2$ microglobulina; MM, mielom multiplu.
 Reprodus după [5] cu permisiune. ©2005 American Society of Clinical Oncology. Toate drepturile sunt rezervate.

Tabel 7 bis: Supraviețuirea conform Sistemului Internațional de Stadializare

Stadii	Concentrațiile componentelor serice	Mediana supraviețuirii (luni)
Stadiul I	$\beta 2$ -microglobulina $\leq 3,5$ mg/L și albumina $\geq 3,5$ g/dL	62
Stadiul II	$\beta 2$ -microglobulina $< 3,5$ mg/L și albumina $< 3,5$ g/dL, sau $\beta 2$ -microglobulina 3,5–5,5 mg/L	44
Stadiul III	$\beta 2$ -microglobulina $> 5,5$ mg/L	29

Caracteristicile citogenetice, evaluate prin FISH (hibridizare prin fluorescență in situ), reprezintă un factor foarte important de prognostic. 3 anomalii genetice recurente, t(4;14), deleția (17p) și t(14;16), sunt cel mai frecvent asociate cu o evoluție mai gravă.

De asemenea, anomaliile cromozomului 1 reprezintă factori de prognostic negativ.

S-a stabilit că asocierea dintre FISH și nivelul LDH, alături de stadiul ISS, poate determina creșterea acurateții evaluării prognosticului în privința supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale, conform acestei versiuni noi și revizuite a ISS (R-ISS) (Tabelul 5).

Tabelul 8 Factorii de risc standard pentru MM și ISS revizuită

Factorul de prognostic	Criterii
Stadiul ISS	
I	Nivelul seric al $\beta 2M$ <3,5mg/L, nivelul seric al albuminei $\geq 3,5$ g/dl
II	Nu se încadrează în stadiul ISS I sau III
III	Nivelul seric al $\beta 2M$ $\geq 5,5$ mg/l
AC conform iFISH	
Risc înalt	Prezența del(17p) și/sau a translocăției t(4;14) și/sau a translocăției t(14;16)
Risc standard	Fără AC cu risc înalt
LDH	
Normal	Nivelul seric al LDH < limita superioară a valorilor normale
Crescut	Nivelul seric al LDH > limita superioară a valorilor normale
Un nou model pentru stratificarea riscului în MM	
Stadiul R-ISS	
I	Stadiul ISS I și AC cu risc standard conform iFISH și LDH normal
II	Nu se încadrează în stadiile R-ISS I sau III
III	Stadiul ISS III și AC cu risc înalt conform iFISH sau LDH crescut
$\beta 2M$, $\beta 2$ microglobulină; AC, anomalii cromozomiale; iFISH, hibridizare prin fluorescență <i>in situ</i> în interfază (<i>interphase fluorescent in situ hybridisation</i>); ISS, <i>International Staging System</i> (Sistemul Internațional de Stadializare); LDH, lactat dehidrogenaza; MM, mielom multiplu; R-ISS, versiunea revizuită a <i>International Staging System</i> . Reprodus după [7] cu permisiune. ©2015 American Society of Clinical Oncology. Toate drepturile sunt rezervate.	

Mediana supraviețuirii fără progresia a bolii a fost de 66 de luni la pacienții cu stadiul I R-ISS, de 42 de luni la pacienții cu stadiul II R-ISS și de 29 de luni la pacienții cu stadiul III R-ISS.

Supraviețuirea globală la 5 ani a fost de 82% în stadiul I R-ISS, de 62% în stadiul II R-ISS și de 40% în stadiul III R-ISS.

Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă la pacienții cu stadiul I R-ISS și a fost de 83 și 43 de luni la pacienții cu boală în stadiul II R-ISS și, respectiv, stadiul III R-ISS.

Stabilirea profilului de expresie genică poate diferenția pacienții având boală cu risc normal de cei cu boală cu risc înalt, dar această metodă nu este încă folosită în practica clinică curentă. Pacienții vârstnici cu mielom

multiplu reprezintă un grup heterogen și înainte de inițierea terapiei trebuie luate în considerare strategii de evaluare pentru definirea profilului de fragilitate al pacientului. IMWG a propus un scor de fragilitate (un sistem de scor aditiv bazat pe vârstă, comorbidități și afecțiuni cognitive și fizice) care prezice mortalitatea și riscul de toxicitate la acest grup de pacienți [ESMO, 2017].

Un inventar complet al bolilor rare din Europa, este publicat pe site-ul Orphanet sub forma unei liste. Datat ianuarie 2020, documentul intitulat List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order, menționează mielomul multiplu printre afecțiunile încadrate ca boli rare, având atribuit numărul **ORPHA 29073**.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat evaluarea dosarului cu indicația menționată la pct. 9 prin aplicarea criteriilor din Tabelul 4¹ din OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014. Conform prevederilor:

4. Costurile terapiei			
4.1. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 30% economii față de comparator*), în cazul genericelor, și mai mult de 15% față de comparator*), în cazul biologicelor, per pacient, per an	30	Se pot obține maximum 30 de puncte.	
4.2. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul genericelor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul biologicelor, per pacient, per an	15		
4.3. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator*), per pacient, per an	0		

[...]* Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar.

Prin adresa nr. 446/08.01.2021 Ministerul Sănătății a informat ANMDMR cu privire la furnizarea nivelului maximal de preț pentru medicamentul inovativ aferent DCI Lenalidomidum conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în curs. Astfel, în conformitate cu Ordinul ministrului sănătății 368/2017 pentru aprobarea Normelor privind modul de calcul și procedura de aprobare a prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, prețurile solicitate sunt:

1. Revlimid 5 mg x 21 cp cu un preț de 7821,79 Ron (preț cu amănuntul maximal cu TVA), 372,46 Ron/UT.



2. Revlimid 10 mg x 21 cp cu un preț de 8298,9 Ron (preț cu amănuntul maximal cu TVA), 395,18 Ron/UT.
3. Revlimid 15 mg x 21 cp cu un preț de 8724,65 Ron (preț cu amănuntul maximal cu TVA), 415,45 Ron/UT.
4. Revlimid 25 mg x 21 cp cu un preț de 9605,54 Ron (preț cu amănuntul maximal cu TVA), 457,40 Ron/UT.

Conform RCP, doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Astfel, calculul costurilor terapiei anuale cu Revlimid este 124.870,2 lei. Calculul costurilor terapiei anuale cu Lenalidomida Sandoz este: 122.787,21 lei.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (Revlimid) respectiv (Lenalidomida Sandoz) se constată că prețul terapiei cu Lenalidomida Sandoz este mai mic cu 1,66% comparativ cu prețul terapiei cu Revlimid, determinând un impact bugetar neutru.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE		PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1 Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/importanță din partea HAS, pe DCI		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1 Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă		15
2.2. Generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP		15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România pentru DCI Lenalidomidă: 19 state		25
4. Costurile terapiei - Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul genericilor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul biologicelelor, per pacient, per an.		15
TOTAL		85



6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Lenalidomidum** a întrunit punctajul de **incluere 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu DCI Lenalidomidum cu indicația: „*Lenalidomidă Sandoz este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.*”

Raport finalizat la data de: 13.01.2021

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