MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IXAZOMIB

INDICAȚIE:

ÎN ASOCIERE CU LENALIDOMIDĂ ŞI DEXAMETAZONĂ, ESTE INDICAT PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU MIELOM MULTIPLU CARE AU URMAT CEL PUȚIN UN TRATAMENT ANTERIOR

Data depunerii dosarului	05.11.2018
Număr dosar	29723

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ixazomib

1.2.1. DC: Ninlaro 2.3 mg capsule

1.2.2. DC: Ninlaro 3 mg capsule

1.2.3. DC: Ninlaro 4 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01XX50

1.4. Data eliberării APP: noiembrie 2016

1.5. Deținătorul APP: Takeda Pharmaceuticals SRL

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Capsule
Concentraţii	2.3 mg, 3 mg, 4 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 3 pliante (a câte un blister) x1 capsulă

Preț – conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 actualizat:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru cele 3 concentrații: 2.3, 3, 4 mg	26457.09 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	8819.03 lei

1.8. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ixazomib

Indicaţie terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu care au urmat cel puţin un tratament anterior.	4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.	4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.	4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.	Tratamentul trebuie continuat până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranţa şi toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		**Săptămâna 2**		**Săptămâna 3**		**Săptămâna 4**	
	Ziua 1	Zilele 2-7	Ziua 8	Zilele 9-14	Ziua 15	Zilele 16-21	Ziua 22	Zilele 23-28
ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomidă	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic		
Dexametazonă	✓		✓		✓		✓	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza inițială recomandată*	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

**Doză redusă recomandată de 3 mg în prezenţa insuficienţei hepatice moderate sau severe, insuficienţei renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.*

Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Toxicităţi hematologice	**Măsuri recomandate**
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. Luaţi în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informaţiilor de prescriere aferente acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la < 500/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*

Erupţie cutanată	
Gradul† 2 sau 3	• Întrerupeţi tratamentul cu lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupţia cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la ≤ gradul 1 fără durere sau la valoarea iniţială a pacientului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Alte toxicităţi non-hematologice	
Alte toxicităţi non-hematologice de gradul 3 sau 4	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

**În cazul în care situaţia se repetă, alternaţi modificarea dozei de lenalidomidă şi de ixazomib*
†Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Naţional pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOMUL MULTIPLU

Incidenţă şi epidemiologie (ESMO, 2017)

Mielomul multiplu (MM) reprezintă 1% din totalitatea cancerelor și aproximativ 10% dintre toate afecţiunile hematologice maligne. Incidenţa acestuia în Europa este de 4,5-6,0/100 000/an, iar vârsta mediană la momentul stabilirii diagnosticului este de 72 de ani; prezintă o rată a mortalităţii de 4,1/100 000/an [Palumbo A, 2011]. Aproape toţi pacienţii cu MM evoluează de la un stadiu premalign asimptomatic denumit gamapatie monoclonală cu semnificaţie neprecizată (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance). Progresia de la MGUS către MM are un ritm de 1% pe an. La unii pacienţi poate fi identificat un stadiu asimptomatic intermediar, mai avansat dar

totuși premalign, denumit mielom malign indolent (latent) (MML). Progresia de la MML la mielom are un ritm de 10% pe an în primii 5 ani de la stabilirea diagnosticului, de 3% pe an în următorii 5 ani și apoi de 1,5% pe an.

Diagnostic și anatomo-patologie/biologie moleculară (Rajkumar SV, 2016; Terpos E, 2015)

Stabilirea diagnosticului de MM și realizarea diagnosticului diferențial dintre MM, MML și MGUS se bazează pe următoarele teste (ESMO, 2017):

• Detecţia și evaluarea componentei monoclonale (M) cu ajutorul electroforezei proteinelor serice și/sau urinare (concentrat din urina colectată în 24 ore).

• Evaluarea infiltrării cu plasmocite a măduvei osoase (MO): Puncţia-aspiraţie medulară și/sau biopsiile medulare reprezintă metodele standard folosite pentru evaluarea numărului și caracteristicilor plasmocitelor.

• Evaluarea leziunilor litice osoase: tomografia computerizată a întregului corp, prin doză mică de iradiere (WBLD-CT,whole-body low-dose CT) reprezintă noul standard în diagnosticul afectării litice.

• Hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară, nivelul seric al creatininei, clearance-ul creatininei și calciul seric.

• Dovada leziunilor de organ țintă (așa-numitele criterii CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase) despre care se consideră că sunt asociate cu boala plasmocitară subiacentă

• Orice biomarkeri de malignitate:

Criteriile de diagnostic pentru afecțiunile plasmocitare:

Afecțiunea plasmocitară	Definiție
Mielom multiplu latent	Trebuie îndeplinite ambele criterii: • Nivelul seric al proteinei M (IgG sau IgA) ≥30 g/l sau nivelul urinar al proteinei M ≥500mg pe 24 de ore și/sau plasmocite clonale în MO 10-60% • Absența evenimentelor definitorii pentru mielom sau a amiloidozei
Mielom multiplu	Plasmocite clonale în MO ≥10% sau plasmocitom osos sau extramedular demonstrat prin biopsie și oricare dintre următoarele evenimente definitorii pentru mielom: • Dovada unei leziuni de organ țintă care poate fi atribuită afecțiunii proliferative plasmocitare subiacente, specific: - Hipercalcemie: nivelul seric al calciului cu >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) mai mare decât limita superioară a valorilor normale sau >2,75 mmol/l (>11 mg/dl) - Insuficiență renală: ClCr <40 ml/min sau nivelul seric al creatininei >177 µmol/l (>2 mg/dl) - Anemie: valoarea hemoglobinei cu >20 g/l sub limita inferioară a valorilor normale sau un nivel al hemoglobinei <100 g/l - Leziuni osoase: una sau mai multe leziuni osteolitice la radiografia sistemului osos, CT sau PET-CT • Unul sau mai mulți biomarkeri pentru caracterul malign: - ≥60% plasmocite clonale în MO - Raportul lanțurilor ușoare libere din ser implicate/neimplicate ≥100 - > 1 leziune focală la examinările RMN (fiecare leziune focală trebuie să aibă dimensiunea ≥5 mm)

MO, măduva osoasă; ClCr, clearance-ul creatininei; CT, tomografie computerizată; proteina M, proteina monoclonală; RMN, rezonanță magnetică nuclerară; PET-CT, tomografie computerizată cu emisie de pozitroni.

Factorii de risc standard pentru MM și ISS revizuită:

Factorul de prognostic	Criterii
Stadiul ISS	
I	Nivelul seric al β2M <3,5mg/L, nivelul seric al albuminei ≥3,5 g/dl
II	Nu se încadrează în stadiul ISS I sau III
III	Nivelul seric al β2M ≥5,5 mg/l
AC conform iFISH	
Risc înalt	Prezența del(17p) și/sau a translocației t(4;14) și/sau a translocației 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

β2M, β2 microglobulină; AC, anomalii cromozomiale; iFISH, hibridizare prin fluorescență *in situ* în interfază (*interphase fluorescent* in situ *hybridisation*); ISS, *International Staging System* (Sistemul Internațional de Stadializare); LDH, lactat dehidrogenaza; MM, mielom multiplu; R-ISS, versiunea revizuită a *International Staging System*.

Caracteristicile citogenetice, evaluate prin FISH, 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 evoluţie mai gravă. De asemenea, anomaliile cromozomului 1 reprezintă factori de prognostic negativ [Sonneveld P, 2016]. Recent, s-a stabilit că asocierea dintre FISH și nivelul LDH, alături de stadiul ISS, poate determina creșterea acurateței evaluării prognosticului în privința supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG), conform versiunii noi și revizuite a ISS (R-ISS) , anterior prezentata [Palumbo A, 2015].

SFP mediană 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. SG 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. SG mediană 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 [Palumbo A, 2015].Stabilirea profilului de expresie genică poate diferenția pacienţii 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 [Palumbo A, 2015].

Evaluarea răspunsului

Definiția răspunsului elaborată de IMWG (*International Myeloma Working Group*-Grupul Internațional de Lucru pentru Mielomul Multiplu) în anul 2006 a fost actualizată ultima dată in 2016.

Criteriile de răspuns din 2016:

Subcategoria de răspuns		Criterii de răspuns
Criteriile IMWG pentru negativitatea BMR	*BMR negativă susținută*	BMR negativă la nivelul măduvei osoase (tehnică în flux de ultimă generație și/sau NGS) și prin examinări imagistice conform definiției de mai jos, confirmată la interval de 1 an. Pot fi utilizate evaluări ulterioare pentru a specifica suplimentar durata negativității (de exemplu, BMR negativă la 5 ani)
	BMR negativă la determinările în flux	Absența plasmocitelor clonale aberante fenotipic prin citometria în flux de ultimă generație la nivelul aspiratului medular cu ajutorul procedurii operaționale standard EuroFlow pentru detectarea BMR în MM (sau a unei metode echivalente validate) cu sensibilitate minimă de 1 din 10^5 celule nucleate
	BMR negativă prin metode de secvențiere	Absența plasmocitelor clonale la NGS la nivelul aspiratului medular în care prezența unei clone este definită prin <2 citiri secvențiale identice obținute după secvențierea ADN de la nivelul aspiratului medular cu ajutorul platformei LymphosightVR (sau al unei metode echivalente validate) cu o sensibilitate minimă de 1 din 10^5 celule nucleate
	Teste imagistice + BMR negativă	BMR negativă definită prin citometrie în flux de ultimă generație sau NGS plus Dispariția oricărei arii de captare crescută a trasorului la momentul inițial sau la o PET-CT precedentă sau scăderea captării < SUV sanguină mediastinală sau scăderea la un nivel mai mic decât cel al țesutului normal din jur

MO, măduva osoasă; IMWG, *International Myeloma Working Group* (Grupul Internațional de Lucru pentru Mielomul Multiplu); MM, mielom multiplu; BMR, boala minimă reziduală; NGS, secvențiere de ultimă generație (*next-generation sequencing*); PET-CT, tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (*positron emission tomography-computed tomography*); SUV, valoarea standardizată de captare (*standardised uptake value*).

Calitatea și gradul răspunsului s-au îmbunătățit în ultimii 5 ani în contextul terapiilor cu agenți noi, care permit introducerea unor noi grade care evaluează răspunsul, cum sunt criteriile pentru boala minimă reziduală (BMR) care includ determinarea BMR prin tehnici de secvențiere, prin citometrie de flux, teste imagistice și BMR negativă susținută. Cu toate acestea, evaluarea BMR nu este încă o procedură rambursată, nu are rol în deciziile terapeutice și, în prezent, este evaluată în contextul studiilor clinice. Există o relație statistică între obținerea răspunsului complet (RC), a negativității BMR și a SFP sau SG.

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

Ixazomib a fost desemnat ca medicament orfan în data de 13 octombrie 2011(EU/3/11/899). În momentul desemnării DCI Ixazomib ca orfan, această patologie afecta aproximativ 2.4 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 122 000 indivizi, fiind de 5 la 10 000 persoane.

Schemele de tratament în mielomul multiplu aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului sunt:

- chimioterapia în asociere cu corticosteroizi; în situațiile în care chimioterapia nu și-a dovedit eficacitatea a fost utilizat transplantul alogen de celule stem,
- radioterapia pentru tratarea durerii și a fragilității osoase,
- interferon alfa (uneori în combinația cu chimioterapia)

Statutul de orfan a fost acordat în baza următoarelor 3 criterii:

- gravitatea patologiei;
- existența unor metode alternative pentru diagnostic, profilaxie sau terapie;

- raritatea bolii (afectează mai mult 5 din 10000 de persoane din UE) iar tratamentul necesită investiții destul de mari.

4. EFICACITATEA ŞI SIGURANŢA CLINICĂ A MEDICAMENTULUI IXAZOMIB

Eficacitatea şi siguranţa ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă au fost evaluate în cadrul unui studiu de superioritate multicentric internaţional de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (C16010), efectuat la pacienţi cu mielom multiplu recidivat şi/sau refractar care au urmat cel puţin un tratament anterior. În total au fost randomizaţi 722 de pacienţi (populaţie cu intenţie de tratament [IT]) în raport de 1:1 pentru a li se administra fie asocierea dintre ixazomib, lenalidomidă şi dexametazonă (N=360; schema de tratament cu ixazomib), fie asocierea dintre placebo, lenalidomidă şi dexametazonă (N=362; schema de tratament cu placebo) până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Pacienţii înscrişi în studiu aveau mielom multiplu refractar, incluzând refractar primar, care a recidivat după tratamentul anterior sau a recidivat şi a fost refractar la orice tratament anterior. Pentru înscriere au fost eligibili pacienţii care au schimbat tratamentul înainte de evoluţia bolii, precum şi pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare ţinute sub control. Studiul de fază 3 a exclus pacienţii cu boală refractară la lenalidomidă sau inhibitori proteazomali şi pacienţii cărora li s-au administrat anterior mai mult de trei tratamente. În sensul acestui studiu, boala refractară a fost definită ca evoluție a bolii în timpul tratamentului sau evoluție în interval de 60 zile de la ultima doză de lenalidomidă sau de inhibitor proteazomal. Deoarece datele sunt limitate la aceşti pacienţi, se recomandă evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu înainte de iniţierea schemei de tratament cu ixazomib.

Tromboprofilaxia a fost recomandată pentru toţi pacienţii din ambele grupuri de tratament, conform RCP aferent lenalidomidei. Pacienţilor li s-au administrat medicamente concomitente, cum ar fi antiemetice, antivirale şi antihistaminice, la latitudinea medicului, ca profilaxie şi/sau pentru tratarea simptomelor.

Pacienţilor li s-a administrat ixazomib 4 mg sau placebo în Zilele 1, 8 şi 15 plus lenalidomidă (25 mg) în Zilele 1-21 şi dexametazonă (40 mg) în Zilele 1, 8, 15 şi 22 ale unui ciclu de 28 de zile. Pacienţii cu insuficienţă renală au primit o doză iniţială de lenalidomidă conform RCP aferent acesteia. Tratamentul a continuat până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Caracteristicile demografice şi cele specifice bolii, la momentul iniţial, au fost echilibrate şi comparabile între schemele de tratament ale studiului. Vârsta medie a fost 66 ani, variind între 38 şi 91 ani; 58% dintre pacienţi au avut vârsta peste 65 ani. 57% dintre pacienţi au fost bărbaţi. 85% dintre pacienţi au fost albi, 9% asiatici şi 2% negri. 93% dintre pacienţi au prezentat un indice de performanţă ECOG de 0-1, iar 12% aveau boală în stadiul III ISS la momentul iniţial (N=90). 25% dintre pacienţi aveau clearance-ul creatininei < 60 ml/min. 23% dintre pacienţi aveau boală cu lanţ uşor, iar 12% dintre pacienţi aveau boală măsurabilă exclusiv prin testul de lanţ uşor liber. 19% prezentau anomalii citogenetice cu risc crescut (del[17], t[4;14], t[14;16], N=137), 10% prezentau del(17) (N=69), iar 34% prezentau amplificare 1q (1q21) (N=247). Pacienţilor li s-au administrat unul până la trei tratamente anterioare (mediana 1) care au inclus tratament anterior cu bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), talidomidă (45%), lenalidomidă (12%), melfalan (81%). 57% dintre pacienţi au fost supuşi anterior unui transplant de celule stem. 77% dintre pacienţi au prezentat recidivă după tratamentele anterioare, iar la 11% boala a fost refractară la tratamentele anterioare. Boala refractară primar, definită ca cel mai bun răspuns al bolii stabile sau evoluţia bolii la toate tratamentele anterioare, a fost documentată la 6% dintre pacienţi.

Criteriul final principal a fost reprezentat de supravieţuirea fără evoluţia bolii (SFE), conform criteriilor de răspuns uniform consensual ale Grupului Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG) 2011, evaluat în regim orb de către o comisie de analiză independentă (CAI), pe baza rezultatelor de la laboratorul central. Răspunsul a fost evaluat la interval de 4 săptămâni până la evoluţia bolii. La analiza primară (monitorizare mediană 14,7 luni şi o mediană de 13

cicluri), SFE a fost semnificativ diferită, din punct de vedere statistic, între grupurile de tratament. Rezultatele SFE sunt prezentate în rezumat în Tabelul 1 și Figura 1. Îmbunătățirea SFE la schema de tratament cu ixazomib a fost susținută de ameliorarea ratei de răspuns global.

Tabelul 1: Rezultatele privind supraviețuirea fără evoluție și răspunsul la pacienții cu mielom multiplu tratați cu ixazomib sau placebo în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (populaţie cu intenție de tratament)

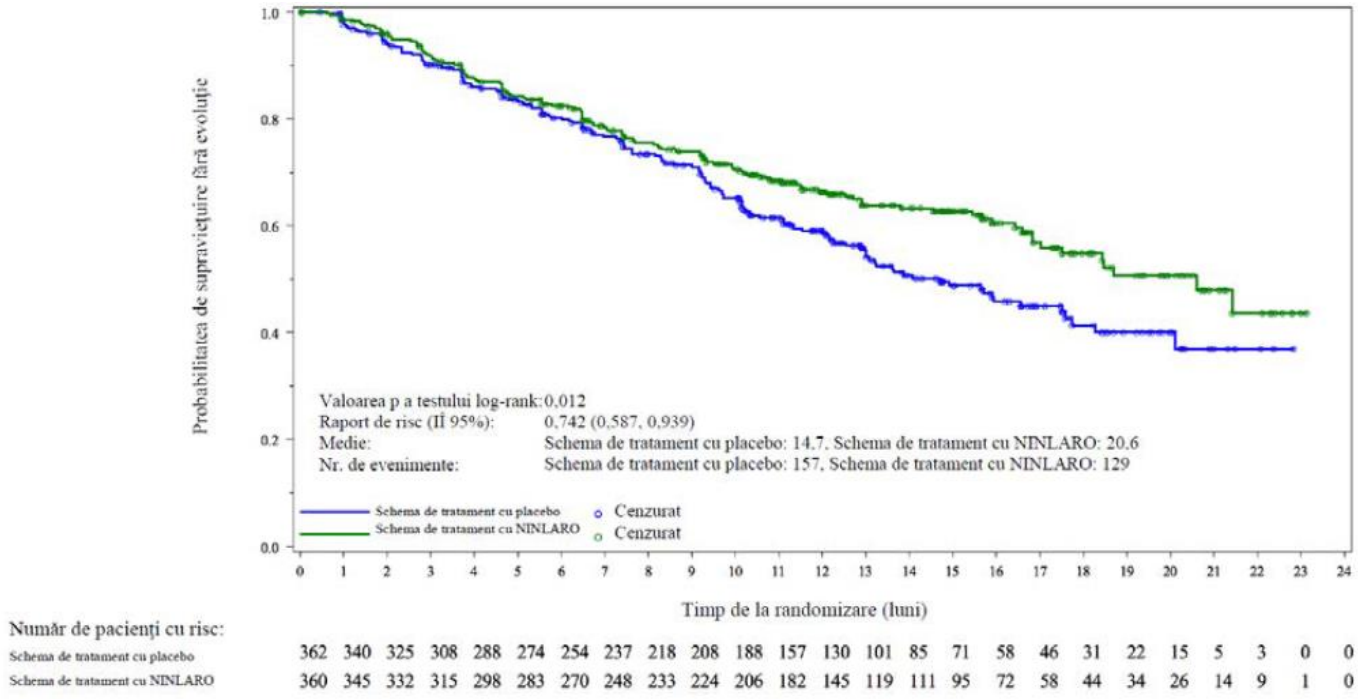
	Ixazomib + lenalidomidă şi dexametazonă (N = 360)	Placebo + lenalidomidă şi dexametazonă (N = 362)
Supravieţuire fără evoluţie		
Evenimente, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (luni)	20,6	14,7
valoarea p*	0,012	
Raport de risc† (IÎ 95%)	0,74 (0,59, 0,94)	
Rata de răspuns global‡, n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Categoria de răspuns, n (%)		
Răspuns complet	42 (11,7)	24 (6,6)
Răspuns parţial foarte bun	131 (36,4)	117 (32,3)
Răspuns parţial	109 (30,3)	118 (32,6)
Timp până la răspuns, luni		
Mediana	1,1	1,9
Durata răspunsului§, luni		
Mediana	20,5	15,0

**Valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat.*
†Raportul de risc se bazează pe modelul stratificat al lui Cox de regresie proporţională a riscurilor. Un raport de risc mai mic de 1 indică un avantaj pentru schema de tratament cu ixazomib.
‡RRG = RC+RPFB+RP
§Pe baza respondenţilor din populaţia evaluabilă pentru răspuns

A fost efectuată o analiză planificată intermediară a supravieţuirii globale (SG) la o monitorizare mediană de 23 de luni cu 35% din numărul necesar de decese pentru analiza finală a SG la populaţia IT; au existat 81 de decese la schema de tratament cu ixazomib şi 90 de decese la schema de tratament cu placebo. Supravieţuirea globală mediană nu a fost atinsă la niciuna dintre schemele de tratament. La analiză, SFE mediană estimată a fost 20 de luni la schema de tratament cu ixazomib şi 15,9 luni la schema de tratament cu placebo (RR=0,82 [IÎ 95% (0,67, 1,0)] la populaţia IT.

Un studiu de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, s-a desfășurat în China (N=115), având un design și criterii de eligibilitate similare. Mulți dintre pacienții înrolați în studiu aveau boală avansată în stadiul III conform clasificării Durie-Salmon (69%) la diagnosticul inițial și un istoric al tratamentului care includea administrarea a cel puțin 2 tratamente anterioare (60%) și status refractar la talidomidă (63%). La analiza principală (monitorizare mediană de 8 luni și o medie de 6 cicluri), SFE mediană a fost de 6,7 luni la schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu 4 luni la schema de tratament cu placebo (valoarea p=0,035, RR=0,60). La analiza finală pentru SG la o monitorizare mediană de 19,8 luni, SG s-a îmbunătățit la pacienții tratați cu schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu placebo (valoarea p=0,0014, RR=0,42, IÎ 95%: 0,242; 0,726).

Figura 1: Graficul Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără evoluție la populația cu intenție de tratament



5. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Ghidul clinic al Societății Europene de Oncologie intitulat „*Mielomul multiplu: Ghid ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire*”, publicat în anul 2013 , descrie mielomul multiplu ca o patologie care reprezintă 1% din totalitatea cancerelor și aproximativ 10% dintre toate afecțiunile hematologice maligne. În Europa, incidența sa este de 4,5-6/100 000/an iar vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului variază între 65 și 70 de ani. Rata mortalității este 4,1/100 000/an.

Mielomul multiplu prezintă o evoluție variabilă și heterogenitate clinică. Dintre factorii de prognostic care pot anticipa acest caracter heterogen din perspectiva supraviețuirii sunt enumerați: nivelurile serice ale β2-microglobulinei, albuminei, proteinei C reactive și lactat-dehidrogenazei.

Ghidul Societătii Europene de Oncologie (Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2017) recomandă următoarele terapii pentru MM:

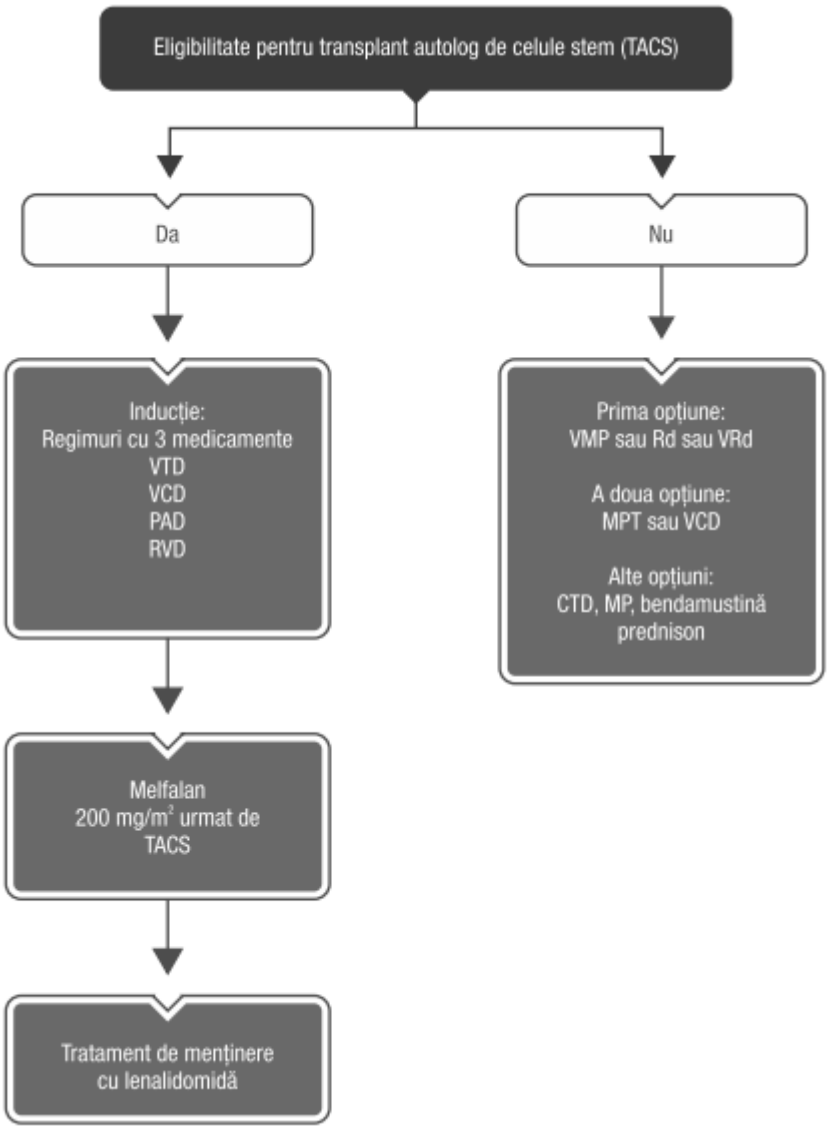
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Regimul	Schema de administrare obișnuită
De linia întâi:	
Bortezomib/melfalan/prednison (VMP) [11]	Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; melfalan 9 mg/m² pe cale orală în zilele 1-4; prednison 60 mg/m² pe cale orală în zilele 1-4; repetat la fiecare 35 de zile
Lenalidomidă/dexametazonă în doză mică (Rd) [12]	Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg pe cale orală în zilele 1, 8, 15, 22; repetat la fiecare 28 de zile
Melfalan/prednison/talidomidă (MPT) [13]	Melfalan 0,25 mg/kg pe cale orală în zilele 1-4 (se utilizează doza de 0,20 mg/kg/zi pe cale orală în zilele 1-4 la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani); prednison 2 mg/kg pe cale orală în zilele 1-4; talidomidă 100-200 mg pe cale orală în zilele 1-28 (se utilizează doza de 100 mg la pacienții cu vârsta >75 de ani); repetat la fiecare 6 săptămâni
Bortezomib/ciclofosfamidă/dexametazonă (VCD) [14]	Ciclofosfamidă 300 mg/m² pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22; bortezomib 1,3 mg/m² i.v. în zilele 1, 8, 15, 22; dexametazonă 40 mg pe cale orală în zilele 1, 8, 15, 22; repetat la fiecare 4 săptămâni
Bortezomib/talidomidă/dexametazonă (VTD) [14]	Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; talidomidă 100-200 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 20 mg în ziua administrării bortezomib și în ziua de după aceasta (sau 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22); repetat la fiecare 4 săptămâni x 4 cicluri ca terapie de inducție pre-transplant
Bortezomib/talidomidă/dexametazonă (VTD) [14]	Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15; lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-14; dexametazonă 20 mg în ziua administrării bortezomib și în ziua de după aceasta (sau 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22); repetat la fiecare 3 săptămâni
Boala recidivată/refractară:	
Carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă (KRd) [24, 32]	Carfilzomib 20 mg/m² (ciclul 1) și 27 mg/m² (ciclurile ulterioare) i.v. în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16; lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22; cicluri a câte 28 de zile
Bortezomib/dexametazonă/panobinostat (VD-Pano) [31]	Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; dexametazonă 20 mg în ziua administrării bortezomib și în ziua de după aceasta; panobinostat 20 mg pe cale orală în zilele 1, 3, 5 din săptămâna 1 și 2; repetat la fiecare 3 săptămâni (ciclurile 1-8)
Carfilzomib/dexametazonă (Kd) [33]	Carfilzomib 56 mg/m² i.v. în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m² în zilele 1, 2, numai în ciclul 1); dexametazonă 20 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23; cicluri a câte 28 de zile
Lenalidomidă/dexametazonă/elotuzumab (Rd-Elo) [34]	Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg pe săptămână; elotuzumab 10 mg/kg i.v. săptămânal ciclul 1 și 2, la 2 săptămâni în ciclurile 3+; repetat la fiecare 28 de zile
Lenalidomidă/dexametazonă/ixazomib (IRd) [35]	Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă pe cale orală 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22; ixazomib 4 mg pe cale orală în zilele 1, 8, 15; repetat la fiecare 28 de zile
Bortezomib/dexametazonă/daratumumab (VRd) [38]	Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 4, 8, 11 (ciclurile 1-8); dexametazonă 20 mg pe cale orală în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (ciclurile 1-8); daratumumab 16 mg/kg i.v. săptămânal (ciclurile 1-3), la fiecare 3 săptămâni (ciclurile 4-8), la fiecare 4 săptămâni (ciclurile 9+); ciclurile 1-8: repetate la fiecare 21 de zile; ciclurile 9+: repetate la fiecare 28 de zile
Lenalidomidă/dexametazonă/daratumumab (DRd) [39]	Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg pe cale orală săptămânal; daratumumab 16 mg/kg i.v. săptămânal (ciclurile 1-2), la 2 săptămâni (ciclurile 3-6), la fiecare 4 săptămâni (ciclurile 7+)

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

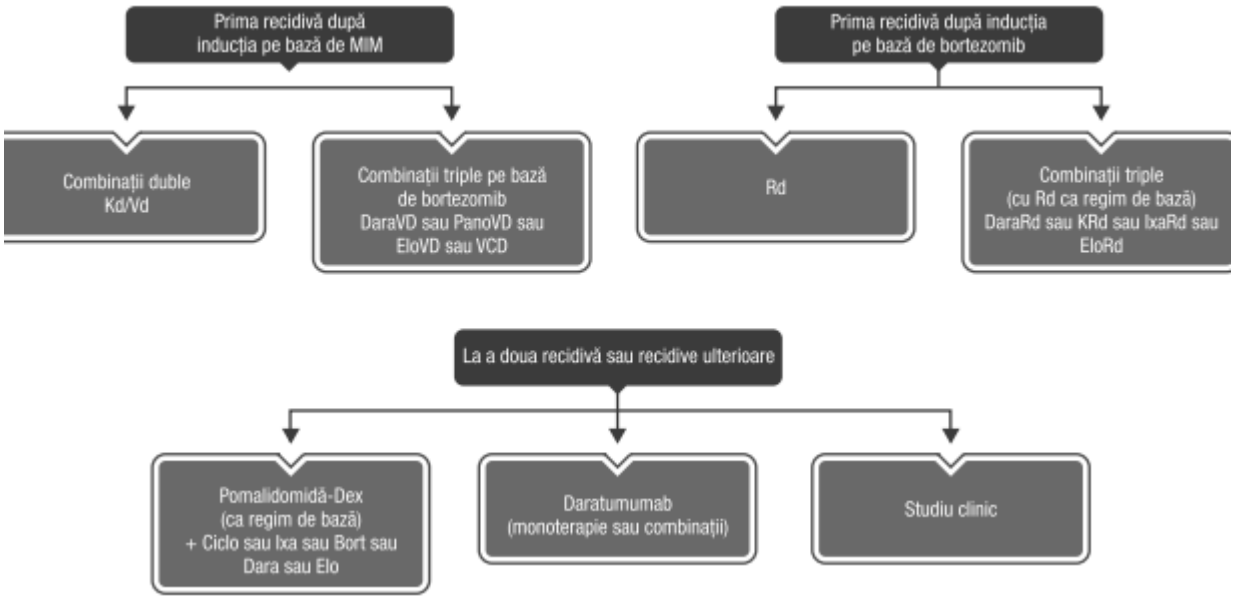
Tratamentul de linia întâi al mielomului multiplu simptomatic în afara studiilor clinice.

CTD, ciclofosfamidă, talidomidă, dexametazonă; MP, melfalan, prednison; MPT, melfalan, prednison, talidomidă; PAD, bortezomib, doxorubicină, dexametazonă; Rd, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică; RVD, lenalidomidă, bortezomib, dexametazonă; VCD, bortezomib, ciclofosfamidă, dexametazonă; VMP, bortezomib, melfalan, prednison; VRd, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică, bortezomib; VTD, bortezomib, talidomidă, dexametazonă.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tratamentul bolii recidivate și refractare



Bort, bortezomib; Ciclo, ciclofosfamidă; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumumab, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică; DaraVD, daratumumab, bortezomib, dexametazonă; Dex, dexametazonă; Elo, elotuzumab; EloRd, elotuzumab, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică; EloVD, elotuzumab, bortezomib, dexametazonă; MIM, medicament imunomodulator; Ixa, izaxomib; IxaRd, izaxomib, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică; Kd, carfi Izomib, dexametazonă în doză mică; KRd, carfi Izomib, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexametazonă; Rd, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică; VCD, bortezomib, ciclofosfamidă, dexametazonă; Vd, bortezomib, dexametazonă în doza mica.

În ceea ce privește tratamentul bolii recidivante și refractare, alegerea terapiei depinde de 7 parametri:

- vârsta,
- scorul de performanță,
- afecțiunile concomitente,
- tipul, eficacitatea și tolerabilitatea terapiei anterioare,
- numărul de linii terapeutice anterioare,
- opțiunile de tratament rămase disponibile,
- intervalul de timp scurs de la ultimul tratament.

Ghidul clinic Național de Oncologie din Statele Unite ale Americii (NCCN) recomandă :

- transplantul autolog de celule stem pentru pacienții eligibili,
- un alt transplant autolog este recomandat pentru pacienții care au prezintă recidive după mai mult de 12 luni de la primul transplant.

Pacienții eligibili pentru transplant pot primi următoarele tratamente de inducție:

- Bortezomib/ lenalidomidă/dexametazonă,
- Bortezomib/ciclofosfamidă/dexamtazonă,
- Bortezomib/doxorubicin/dexametazonă,
- Carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă.
- Ixazomib/lenalidomidă/dexametazonă
- Bortezomib/dexametazonă
- Bortezomib/ talidomidă/dexametazonă
- Ciclofosfamidă/lenalidomidă/dexametazona
- Lenalidomidă /dexametazonă/
- Dexametazonă/talidomidă/cisplatin/doxorubicin/ciclofosfamidă/etoposidă/bortezomib

Terapia pentru pacienții neeligibili pentru transplant :

- Bortezomib/ lenalidomidă/dexametazonă,
- Lenalidomidă/dexametazonă(doza mică)
- Bortezomib/ciclofosfamidă/dexamtazonă,
- Daratumumab/bortezomib/melfalan/prednison
- Carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă
- Carfilzomib/ciclofosfamidă/dexametazonă
- Ixazomib/lenalidomidă/dexametazonă
- Bortezomib/dexametazonă

6. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE-NICE

Raportul de evaluare NICE publicat în februarie 2018- Ixazomib, cu lenalidomidă și dexametazonă, este recomandat pentru utilizare în cadrul Fondului pentru Droguri împotriva Cancerului ca opțiune pentru tratarea mielomului multiplu la adulți numai dacă: ei au avut deja 2 sau 3 linii de terapie și sunt respectate condițiile din acordul de acces gestionat pentru ixazomib.

Această recomandare nu intenționează să afecteze tratamentul cu ixazomib care a fost inițiat în NHS înainte de publicarea acestor îndrumări. Persoanele care au tratat în afara acestei recomandări pot continua fără a schimba aranjamentele de finanțare pentru aceștia înainte de publicarea acestor îndrumări, până când aceștia și medicii lor NHS consideră că este adecvat să se oprească.

Ixazomib, cu lenalidomidă și dexametazonă, are o autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul mielomului multiplu la persoanele care au avut deja 1 sau mai multe linii de tratament. Dar este probabil să fie utilizat numai pentru pacienții care au avut deja 2 sau 3 linii de terapie, pentru care tratamentul actual este lenalidomidă plus dexametazonă.

Principalul studiu clinic este în curs de desfășurare. Nu este încă clar dacă ixazomib (cu lenalidomidă și dexametazonă) prelungește durata de viață în comparație cu lenalidomida plus dexametazonă, dar rezultatele inițiale sunt promițătoare.

Studiul TOURMALINE-MM1 (TMM1) cu ixazomib este în desfășurare. TMM1 compară ixazomib (plus lenalidomidă și dexametazonă) cu lenalidomidă plus dexametazonă. Studiul stratificat pacienții în funcție de numărul de tratamente pe care le-au avut înainte de studiu, rezultând 2 sub-grupuri pre-specificate: persoane care au avut o linie de terapie și persoane care au avut 2 sau 3 linii de terapie. Rezultatele a 2 analize intermediare sunt disponibile. Compania a folosit rezultatele celei de-a doua analize intermediare (cea mai recentă) din modelul său actualizat, prezentat după consultare. Punctul primar al TMM1 este supraviețuirea fără progresia bolii, pe care comisia a recunoscut-o ca fiind un rezultat important pentru persoanele cu mielom multiplu. În populația cu intenție de tratament, beneficiul ixazomib în supraviețuirea fără progresia bolii, comparativ cu lenalidomida plus dexametazona, redusă în timp; diferența dintre brațele de tratament a fost statistic semnificativă la prima, dar nu la cea de-a doua analiză intermediară. Dar comitetul a observat că pentru persoanele care au avut 2 sau 3 linii de terapie, diferența dintre brațele de tratament în supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost statistic semnificativă în ambele analize intermediare; la cea de-a doua analiză intermediară diferența a fost de 9 luni (p = 0,003). Aceasta diferenta a fost semnificativa din punct de vedere clinic. Comitetul a concluzionat că ixazomib îmbunătățește supraviețuirea fără progresia bolii la persoanele care au avut 2 sau 3 linii de terapie.

7. CONCLUZIILE RAPOARTELOR INTERNAȚIONALE DE EVALUARE

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	05.07.2017	CT15988	SMR important
NICE	Februarie 2018		Recomandă rambursarea
SMC	09.07.2018	SMC2099	Nu recomanda rambursarea
IQWIG	07.04.2017		Accesibil doar în limba germană
G-BA	06.07.2017		Accesibil doar în limba germană Recomandă rambursarea

8. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul ixazomib este rambursat în procent 100% în **15** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Olanda, Portugalia, Slovenia și Suedia.

9. TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU ÎN ROMÂNIA

În prezent pentru tratamentul mielomului multiplu sunt compensate și încadrate în secţiunea C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, Programul Național de Oncologie (P3) 9 DCI-uri: melphalanum, cyclophosphamidum, vincristinum, doxorubicinum, interferonum alfa 2b, bortezomibum, talidomidum și panobinostatum, carfilzomibum. Cu toate că în RCP-ul DCI-urilor, Prednisonum, Dexametazonum, Etoposidum nu exista indicatia pentru mielom multiplu, acestea se regăsesc in recomandarile ghidurilor internaționale.

10. PUNCTAJ

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

11. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI Ixazomib **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

12. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ixazomib având indicația : ,,*în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care a urmat cel puțin un tratament anterior*."

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu Costinescu