



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENALIDOMIDUM

INDICAȚIE: Lenalidomidă Alvogen, ca tratament combinat, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant.

Data depunerii dosarului

09.07.2019

Numărul dosarului

9122

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lenalidomidum

1.2.1. DC: Lenalidomidă Alvogen 5 mg capsule

1.2.2. DC: Lenalidomidă Alvogen 10 mg capsule

1.2.3. DC: Lenalidomidă Alvogen 15 mg capsule

1.2.4. DC: Lenalidomidă Alvogen 25 mg capsule

1.3. Cod ATC: L04AX04

1.4. Data eliberării APP: 27 August 2018

1.5.1. Deținătorul de APP: Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd, Malta

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Alvogen România SRL

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 Alvogen 5 mg capsule Lenalidomidă Alvogen 10 mg capsule Lenalidomidă Alvogen 15 mg capsule Lenalidomidă Alvogen 25 mg capsule	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 21 caps.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomide Alvogen 5 mg capsule	7.691,15 Lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomide Alvogen 10 mg capsule	8159,73 Lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomide Alvogen 15 mg capsule	8578,80 Lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomide Alvogen 25 mg capsule	9445,35 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide Alvogen 5 mg capsule	366,24 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide	388,55 Lei



Alvogen 10 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide Alvogen 15 mg capsule	408,51 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide Alvogen 25 mg capsule	449,77 Lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lenalidomidă Alvogen, ca tratament combinat, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant.	<u>Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant</u> 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. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/\text{L}$. <u>Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant</u> Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/\text{L}$.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Lenalidomidă Alvogen:

1. Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a	Dexametazonă ^a
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5mg	Nu este cazul

^aReducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

2. Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	10 mg^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

^a Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

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.

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant: Pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 ani și mai mare trebuie să fie evaluați prudent înainte de considerarea tratamentului în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 75 ani tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă doza inițială de dexametazonă este de 20 mg/zi în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile. Nu este propusă nicio ajustare a dozei pentru pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani care sunt tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison.

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 ani și peste cărora li s-a administrat lenalidomidă, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave și reacțiilor adverse care au determinat întreruperea tratamentului.

Tratamentul asociat cu lenalidomidă a fost mai puțin tolerat de pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat și vârsta mai mare de 75 ani comparativ cu populația mai tânără. Acești pacienți au întrerupt într-o proporție mai mare tratamentul pe motiv de intoleranță (evenimente adverse de gradul 3 sau 4 și evenimente adverse grave), comparativ cu pacienții cu vârsta < 75 ani.

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) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei (zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 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) (Clcr < 30 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, după cum se descrie mai sus.

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

Lenalidomida nu trebuie utilizată la copii și adolescenți, de la naștere până la 18 ani, din cauza preocupărilor 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. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului lenalidomidă cu DC Revlimid indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant.

Asocierile terapeutice evaluate de către Comisia pentru Transparență au fost:

- ✓ lenalidomida în asociere cu dexametazonă;
- ✓ lenalidomida în asociere cu melfalan și prednison, urmată de monoterapia cu lenalidomidă.

Raportul publicat în data de 11 mai 2017 pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța cuprinde evaluarea medicamentului lenalidomidă ca tratament combinat, indicat pentru pacienții adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant. Raportul menționează 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. Avizul Comisiei pentru Transparență acordat la data de 25 ianuarie 2017 a fost pozitiv pentru rambursarea terapiei asociate lenalidomidă+dexametazonă și negativ pentru terapia asociată lenalidomida +



melfalan + prednison, urmată de monoterapia cu lenalidomidă. Beneficiul terapeutic constatat în cazul dublei terapii lenalidomidă + dexametazonă a fost considerat **important**, iar beneficiul terapeutic asociat administrării regimului lenalidomida + melfalan + prednison, urmată de monoterapia cu lenalidomidă a fost considerat **insuficient** pentru a justifica compensarea prin sistemul de sănătate francez.

Beneficiul terapeutic aferent dublei-terapii evaluate a fost stabilit pe baza rezultatelor studiului clinic de fază III, cu protocol MM-020 sau IFM 07-01 sau studiul FIRST.

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei în asociere cu dexametazonă au fost analizate în prealabil de către Comisia pentru Transparență pe baza datelor obținute în studiul FIRST până la 24 mai 2013. Conform acestui raport de tip proiect datat 20/01/2016, amintit în raportul din 2017, beneficiul terapiei asociate lenalidomidă + dexametazonă este important pentru categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9. Raportul din 2017 prezintă analiza rezultatelor provenite din același studiu clinic însă cu date înregistrate pe o perioadă de supraveghere a pacienților mai mare cu 30 de luni, față de perioada evaluată inițial în raportul precedent.

Studiul clinic FIRST de fază III, randomizat, cu design deschis (descriș în cadrul raportului datat 2016) a avut drept obiectiv principal compararea eficacității terapiei asociate lenalidomidă + dexametazonă în doză mică, administrată până la progresia bolii cu terapia ce asociază melfalan, prednison și talidomidă administrată timp de 12 cicluri a câte 6 săptămâni/ciclu.

Obiectivele secundare ale studiului au fost:

- ✓ compararea eficacității terapiei cu lenalidomidă + dexametazonă (în doză mică) administrată timp de 18 cicluri a câte 4 săptămâni per ciclu, versus terapia cu melfalan, prednison și talidomidă administrată timp de 12 cicluri a câte 6 săptămâni/ciclu;
- ✓ compararea profilului de siguranță aferentă terapiei cu lenalidomidă + dexametazonă (în doză mică) versus terapia cu melfalan, prednison și talidomidă;
- ✓ compararea profilului de siguranță și a eficacității terapiei cu lenalidomidă + dexametazonă (în doză mică administrată până la progresia bolii cu profilul de siguranță și a eficacitatea terapiei cu lenalidomidă + dexametazonă (în doză mică) administrată timp de 18 cicluri a câte 4 săptămâni per ciclu.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de: supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS). Acest parametru a fost definit ca fiind perioada dintre randomizare și data progresiei documentate sau data decesului pacientului.

Criteriile de evaluare secundare au fost reprezentate de:

- supraviețuirea globală, definită ca perioada dintre randomizare și deces, indiferent de cauză;
- rata de răspuns la tratament, răspunsul la tratament fiind definit conform criteriilor impuse de Grupul de Lucru pentru Mielomul multiplu și evaluat de către un Comitet independent;
- durata răspunsului;
- timpul până la obținerea răspunsului terapeutic;
- profilul de siguranță;
- timpul până la înregistrarea eșecului la tratament, definit ca fiind perioada dintre randomizare și întreruperea tratamentului indiferent de motiv (progresia bolii, toxicitate medicamentoasă, inițierea unui nou tratament sau deces);
- timpul până la administrarea celei de-a doua linii de tratament, definit ca fiind perioada dintre randomizare și prima zi în care pacientul a primit un tratament de linia a II-a pentru mielomul multiplu;
- cel mai bun răspuns obținut cu terapia de a II-a intenție pentru mielomul multiplu;
- calitatea vieții evaluată cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30 și a scalei EQ-5D.

Principalele criterii de includere în studiu au fost reprezentate de:

- pacienți cu vârsta de minim 18 ani;
- mielom multiplu simptomatic, netratat, definit de următoarele 3 criterii:
 - criterii de diagnostic ale mielomului multiplu:
 - infiltrarea măduvei osoase cu $\geq 10\%$ plasmocite și/sau prezența plasmocitomului identificată prin biopsie;
 - prezența unei proteine monoclonale serice și/sau urinare;
 - disfuncție organică cauzată de mielom (prezența a cel puțin unei modificări din următoarele):
 - ✓ [C] Hipercalcemie (calciu seric >10.5 mg/l sau $>$ limita superioară a normalului)
 - ✓ [R] Boală renală (creatinină serică > 2 mg/dL)
 - ✓ [A] Anemia (hemoglobină <10 g/dl sau 2 g $<$ normal)
 - ✓ [B] Leziuni osoase litice sau osteoporoză
- pacienți care prezintă parametri măsurabili prin analiza de electroforeză a proteinelor, definiți conform următoarelor criterii:
 - IgG mielom multiplu: nivelul de paraproteină monoclonală serică (Proteina M) ≥ 1.0 g/dL sau nivelul de proteină M urinară ≥ 200 mg/24 hours;

- IgA mielom multiplu: nivelul de proteină serică M ≥ 0.5 g/dl sau nivelul de proteină urinară M ≥ 200 mg/24 hours;
- IgM mielom multiplu (nivelul de proteină serică IgM + leziuni litice osoase): nivelul de proteină serică M ≥ 1.0 g/dL sau nivelul de proteină urinară M ≥ 200 mg/24hours;
- IgD mielom multiplu: nivelul de proteină serică M ≥ 0.5 g/dl sau nivelul de proteină urinară M ≥ 200 mg/24 hours;
- mielom multiplu cu lanțuri ușoare: nivelul de proteină serică M ≥ 1.0 g/dL sau nivelul de proteină urinară M ≥ 200 mg/24 hours;
- pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani, sau cu vârsta < 65 de ani, dar care nu sunt candidați pentru transplant, deoarece: pacientul refuză transplantul sau transplantul nu este accesibil pacientului din motive financiare sau datorită altor motive;
- pacienți care prezintă un status de performanță ECOG de 0, 1, sau 2
- indice Karnofsky $\geq 60\%$;
- pacienți care utilizează metode contraceptive eficiente.

Principalele criteriile de neincluere în studiu au fost reprezentate de:

- ◆ terapie anterioară pentru mielom (nu include radioterapia, bisfonații, sau un singur ciclu de corticosteroizi)
- ◆ orice afecțiune care reprezintă un risc inacceptabil pentru pacient, astfel încât înrolarea pacientului în studiu este exclusă;
- ◆ femei însărcinate sau care alăptează
- ◆ numărul absolut de neutrofile ANC $< 1,000/\mu\text{L}$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$)
- ◆ nr. de trombocite $< 50,000$ cells/ μL ($50 \times 10^9/\text{L}$)
- ◆ AST sau ALT > 3.0 x limita superioară a normalului
- ◆ boală renală ce necesită hemodializă sau dializă peritoneală
- ◆ istoric de afecțiuni maligne, altele decât mielomul multiplu, cu excepția: carcinomului bazo-celular, sau scuamos, carcinomului in situ de col uterin, carcinomului in situ de sân, cancerului de prostată (TNM stage of T1a or T1b)
- ◆ pacienți care prezintă contraindicații sau nu doresc să li se administreze terapie antitrombotică
- ◆ neuropatie periferică cu grad de severitate ≥ 2
- ◆ test pozitiv pentru HIV
- ◆ hepatită virală tip A, B sau C
- ◆ amiloidoză primară sau mielom complicat cu amiloidoză.

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 la unul din cele 3 grupuri de tratament:

- grupul Rd: tratament administrat în cicluri de 28 de zile, până la progresia bolii:
 - lenalidomidă 25 mg pe zi per os din ziua 1 până în ziua 21 a fiecărui ciclu;
 - dexametazonă 40 mg pe zi per os, în zilele 1,8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu
- grupul Rd18: tratament administrat în cicluri de 28 de zile, timp de 18 cicluri (72 de săptămâni):
 - lenalidomidă 25 mg pe zi per os din ziua 1 până în ziua 21 a fiecărui ciclu;
 - dexametazonă 40 mg pe zi per os, în zilele 1,8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu
- grupul MPT: tratament administrat în cicluri de 42 de zile, timp de 12 cicluri (72 de săptămâni):
 - melfalan 0,25mg/kg pe zi per os în zilele 1 până la 4 ale fiecărui ciclu
 - talidomidă 200 mg pe zi per os, în toate zilele ciclului de 42 de zile,
 - prednison 2 mg/kg per os pe zi, zilele 1 până la 4 ale fiecărui ciclu.

În planul de analiză statistică, protocolul de studiu a prevăzut efectuarea a trei analize:

- o analiză de inutilitate a studiului, planificată după înregistrarea a 475 de evenimente PFS (de progresie a bolii sau decese), raportate la cele 3 grupurile de tratament;
- o a doua analiză planificată după apariția a 950 de evenimente PFS (progresie sau deces) în grupurile de tratament. Această analiză corespunde analizei finale a criteriului principal de evaluare și respectiv a primei analize intermediare a supraviețuirii globale.
- analiza finală a supraviețuirii globale efectuată atunci când 100% din informațiile referitoare la acest aspect au fost colectate sau după înregistrarea a 896 de evenimente (decese) raportate la cele trei grupuri de tratament sau după înregistrarea a 597 evenimente împărțite între grupul Rd și grupul MPT. Analiza supraviețuirii globale (precum și celelalte criterii secundare) a fost condiționată de obținerea unui rezultat semnificativ statistic pentru supraviețuirea fără progresie a bolii.

Toți pacienții înrolați în studiu au primit tromboprofilaxie (aspirină în doză mică sau alt anticoagulant administrate pe toată durata studiului).

În studiu au fost înrolați 1623 de pacienți, dintre care 535 au fost alocați la grupul Rd, 541 au fost alocați la grupul Rd18, iar 547 de pacienți au fost alocați la grupul MPT.

Caracteristicile demografice ale pacienților randomizați la unul din cele 3 grupuri de tratament au fost similare.

Mediana vârstei pacienților la includerea în studiu a fost de 73 de ani, iar 34,9% dintre participanții la studiu au avut vârste de peste 75 de ani. Aproximativ 40% dintre pacienții înrolați au fost încadrați în stadiul 3 corespunzător Sistemului Internațional de Stadializare. 9% dintre pacienții înrolați au prezentat boală renală severă (ClCr) < 30 mL/min).

Analiza principală pentru determinarea supraviețuirii fără progresia bolii a fost efectuată după înregistrarea a 960 de evenimente, detectate pe o perioadă de supraveghere de 37 de luni (aproximativ 3 ani).

Mediana duratei tratamentului a fost de 80 de săptămâni pentru grupul Rd, 72 de săptămâni pentru grupul Rd18 și de 67 de săptămâni pentru grupul MPT.

Mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost de 25,5 luni în grupul Rd, iar în grupul MPT a fost de 21,2 luni, rezultând o diferență absolută de 4,3 luni (HR=0,72 [0,61- 0,85] ; p=0,00006).

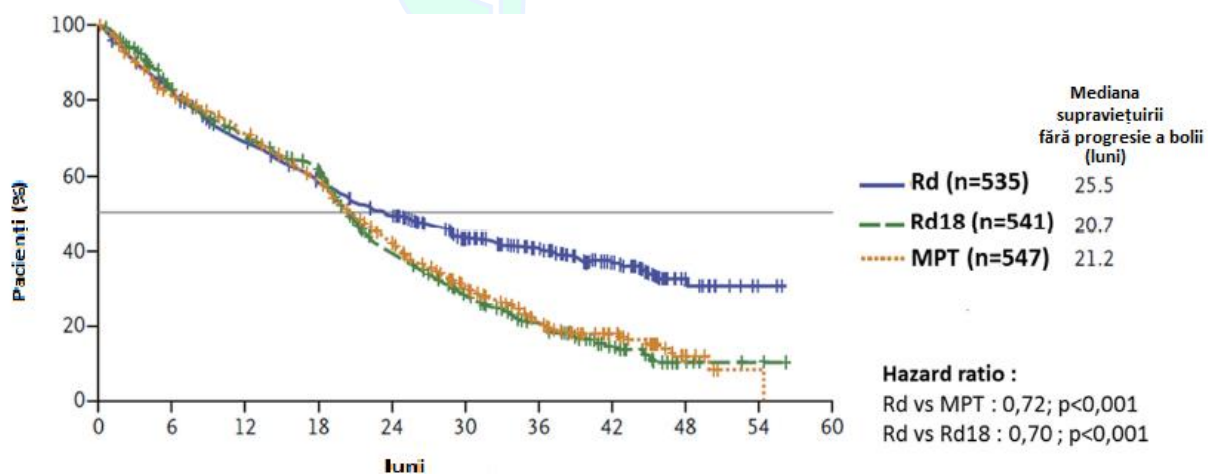
Între grupurile Rd și Rd18, s-a observat că există o diferență absolută de 4,8 luni, în favoarea grupului Rd (25,5 luni versus 20,7 luni), în privința supraviețuirii fără progresia bolii.

În tabelul următor sunt prezentate succint rezultatele obținute în studiu.

Tabel 1: Rezultatele analizei principale ale studiului FIRST

		Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Numărul de cazuri cenzurate	n (%)	257 (48,0)	193 (35,7)	213 (38,9)
Numărul de cazuri în care a fost înregistrată progresia bolii	n (%)	222 (41,5)	312 (57,7)	278 (50,8)
Numărul de decese	n (%)	56 (10,5)	36 (6,7)	56 (10,2)
Supraviețuirea fără progresie a bolii (luni)	Mediana	25,5	20,7	21,2
	(IC 95%)	(20,7;29,4)	(19,4; 22,0)	(19,3 ;23,2)
Comparația între grupurile de tratament	Hazard Ratio HR (IC 95%)		Test Log-rank p	
Rd versus MPT	0,72 (0,61- 0,85)		0,00006	
Rd versus Rd18	0,70 (0,60- 0,82)		0,00001	
Rd18 versus MPT	1,03 (0,89- 1,20)		0,70349	

Figura 1: Rezultatele analizei principale fără progresie bolii (populația aflată în intenție de tratament)



Nb à risque

Rd	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
Rd18	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
MPT	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

Mediana supraviețuirii globale nu a fost diferită între grupurile de tratament Rd și MPT: 55,1 luni în grupul Rd (IC95% [55,1; nu a fost estimată]) versus 48,2 luni în grupul MPT (IC95% [44,3 ; nu a fost estimată]), diferență care a asociat o valoare a probabilității $p = 0,01685$, superioară celei prevăzute în protocol (0,0096) în vederea validării diferenței între grupurile de tratament.

Rata de răspuns la tratament a fost mult mai mare în grupul Rd comparativ cu MPT: 75% versus 62% ($p < 0,00001$).

Tabel 2: Rata de răspuns la tratament conform rezultatelor din analiza principală

Criterii și comparații	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
<i>Răspuns la tratament</i>			
Răspuns complet (RC)	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
Cel mai bun răspuns parțial (cbRP)	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
Răspuns parțial (RP)	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Boală stabilă (BS)	101 (18,9)	111 (20,5)	145 (26,5)
Progresia bolii (PB)	7 (1,3)	12 (2,2)	19 (3,5)
Răspuns care nu poate fi evaluat, neevaluabil (RN)	25 (4,7)	21 (3,9)	42 (7,7)
<i>Răspuns dihotomic</i>			
RC sau cbRP sau RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
BS, PB sau RN	133 (24,9)	144 (26,6)	206 (37,7)
Proteina M negativă la 2 testări consecutive și imunofixare negativă fără măduvă osoasă	30 (5,6)	35 (6,5)	20 (3,7)
Comparații între grupurile de tratament	OR (IC 95%)		p
Rd versus MPT	1,83 (1,41, 2,37)		< 0,00001
Rd versus Rd18	1,10 (0,83, 1,44)		0,53065
Rd18 versus MPT	1,67 (1,29, 2,15)		0,00010

Mediana duratei răspunsului a fost de 35 de luni (aproximativ 3 ani) în grupul Rd (IC95% [27,9 ; 43,4]) și de 22,3 luni (aproximativ 2 ani) în grupul MPT (IC95% [20,2 ; 24,9]), ($p < 0,00001$).

Dintre pacienții din grupul Rd care au obținut cel puțin un răspuns parțial, timpul până la apariția răspunsului a fost de 1,8 luni, versus 2,8 luni în grupul MPT, $p < 0,00001$.

Perioada de la randomizare până la inițierea celui de-al doilea tratament pentru mielom multiplu a fost de 39,1 luni în grupul Rd (IC95% [32,8 ; NE]) și de 26,7 luni în grupul MPT (IC95% [24,0 ; 29,9]), $p < 0,00001$.

Conform unei analize exploratorii realizată post-hoc, tratamentul de linia a II-a cel mai utilizat a fost bortezomib (61,9% în grupul Rd și 48,5% în grupul MPT).

Mediana timpului până la progresia bolii a fost de 32,5 luni în grupul Rd și de 23,9 luni, în grupul MPT, $p = 0,00001$.

Având în vedere design-ul deschis al studiului, datele privind calitatea vieții au fost prezentate cu titlu informativ. Cel mai frecvent eveniment advers raportat în grupul MPT a fost constipația, iar cel mai frecvent eveniment advers raportat în grupurile Rd și Rd18 a fost reprezentat de agravarea diareei.

Pe o perioadă de 18 luni, scorul durerii și valoarea indicelui de utilitate EQ-5D s-au dovedit a fi comparabile între grupurile de tratament.

Rata de întrerupere a tratamentului datorită apariției evenimentelor adverse a fost de 18% în cazul grupului Rd, de 15,6 % în cazul grupului Rd18 și de 13 % în cazul grupului MPT.

Evenimentele adverse severe au fost înregistrate la 67,5% dintre pacienții înrolați în grupul Rd, respectiv la 57% dintre pacienții din grupul Rd18 și la 49,9% dintre pacienții aparținând grupului MPT.

Evenimentele adverse de grad ≥ 3 au fost raportate de 94,6% dintre pacienții din grupul Rd, 86,9% din grupul Rd18 și de 95,7% din grupul MPT.

Principalele evenimente adverse încadrate ca fiind de grad 3-4 au fost:

- ◆ neuropatie senzitivă periferică (1,1% cazuri raportate în grupul Rd, 0,4% în grupul Rd18 și 9,4% în grupul MPT),
- ◆ neutropenie febrilă (cazuri raportate în grupul Rd 1,1%, 3% în grupul Rd18 și 2,6% în grupul MPT),
- ◆ trombocitopenie (8% cazuri raportate în fiecare dintre grupurile cu lenalidomidă și 11% din cazuri în grupul MPT),
- ◆ pneumonie (8,1% cazuri raportate în grupul Rd, 8,3% în grupul Rd18 și 5,7% în grupul MPT),
- ◆ sepsis (2,6% cazuri raportate în grupul Rd, 1,5% în grupul Rd18 și 1,3% în grupul MPT),
- ◆ tromboză venoasă profundă (5,5% cazuri raportate în grupul Rd, 3,7% în grupul Rd18 și 2,6% în grupul MPT),
- ◆ diaree (3,9% cazuri raportate în grupul Rd, 3,3% în grupul Rd18 și 1,5% în grupul MPT)
- ◆ cataractă (5,8% în grupul Rd, 2,6% în grupul Rd18 și 0,6% în grupul MPT).

Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate ($> 25\%$) la pacienții tratați au fost (Rd și Rd18 vs. MPT):

- anemie (43,8% și 35,7% față de 42,3%),
- neutropenie (35,0% și 33,0% față de 60,6%)
- trombocitopenie (19,5% și 18,5% față de 25,0%),
- diaree (45,5% și 38,5% față de 16,5%),
- constipație (43,0% și 39,3% față de 52,7%)
- greață (28,6% și 23,7% vs. 30,5%),

- edem periferic (39,7% și 31,3% față de 39,7%),
- fatigabilitate (32,5% și 32,8% față de 28,5%)
- astenie (28,2% și 22,8% față de 22,9%),
- dureri de spate (32,0% și 26,9% față de 21,4%),
- insomnie (27,6% și 23,5% față de 9,8%);
- neuropatii periferice (20,5% și 17,0% față de 35,3%).

Analiza incidenței cazurilor de cancer secundar la pacienții participanți la studiul clinic FIRST, efectuată la cererea autorității de înregistrare din Franța, a relevat că în grupul Rd 4 pacienți au fost diagnosticați cu cancer secundar invaziv, respectiv 3 pacienți în grupul Rd 18 și 3 pacienți în grupul MPT. Incidența apariției de cancere secundare a fost similară cu cea observată la data efectuării analizei principale.

Al doilea studiu amintit în raportul datat 2016 a fost studiul cu protocol MM-015. Acest studiu care a comparat schema terapeutică lenalidomidă+melfalan+prednison, urmată de lenalidomidă administrată în monoterapie, cu schema terapeutică melfalan+prednison a fost considerat nerelevant în opinia experților francezi, întrucât dubla-terapie administrată pe brațul comparator nu a fost considerată standard terapeutic.

Strategia terapeutică abordată în Franța în anul 2016 era reprezentată de 2 tratamente de referință (triplele terapii: talidomidă+melfalan+prednison și bortezomib+melfalan+prednison), cu eficacitate comparabilă, care și-au demonstrat superioritatea față de regimul melfalan+prednison din 2007.

Conform raportului publicat pe site-ul HAS, ce cuprinde avizul Comisiei pentru Transparență din data de 25 ianuarie 2017, în luna martie a anului 2014 Agenția Europeană a Medicamentului, în timpul procedurii de evaluare a medicamentului Revlimid, a solicitat companiei deținătoare a autorizației de introducere pe piață a medicamentului amintit efectuarea unei noi analize intermediare a rezultatelor studiului clinic FIRST care să cuprindă toate datele colectate inclusiv cele obținute după efectuarea analizei principale prevăzute în protocolul de studiu.

Analiza finală a supraviețuirii globale, a fost realizată la data de 21 ianuarie 2016, după o perioadă de supraveghere (mediana) a pacienților de 67 luni (> 5,5 ani) și după înregistrarea unui număr de 906 decese care au reprezentat 56% din populația aflată în intenție de tratament [286 de decese (286/535; 53,5%) în grupul Rd și 337 de decese (337/541; 61,6%) în grupul MPT], fiind respectate prevederile din protocolul de studiu.

La data respectivă,

- ✓ 53,5% dintre pacienții din grupul Rd și 61,6% dintre pacienții din grupul MPT au fost declarați decedați,
- ✓ 52 dintre pacienții (9,7%) din grupul Rd erau încă în tratament, iar pacienții din grupurile Rd18 și MPT fie întrerupseseră fie finalizaseră ciclurile de tratament.

Mediana supraviețuirii globale a fost de 59,1 luni în grupul Rd (95% CI [53,9; 65,9]) comparativ cu 49,1 luni în grupul MPT (95% CI [44,3; 53,5]), rezultând un câștig absolut de +10 luni ($p = 0,00234$). Acest rezultat a fost considerat semnificativ la nivelul pragului statistic aplicat care a fost definit prin metoda Haybittle-Peto (0.0103) cât și la nivelul pragului definit prin metoda Pocock pentru comparații Rd versus MPT. Expresia cantității de efect exprimată sub forma ratei de hazard (HR) cu un interval de încredere dat de 95% ar fi fost acceptabil numai dacă valorile numerice ale celor două limite ale intervalului ar fi fost calculate ținând cont de noul prag de semnificație considerat.

În ceea ce privește ceilalți parametri, rezultatele obținute au fost în concordanță cu cele observate în timpul analizei principale privind supraviețuirea fără progresie a bolii (21 mai 2013):

- mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost mai mare în grupul Rd (26 luni) decât în grupul MPT (21,9 luni) (HR = 0,69 [0,59; 0,79]; $p < 0,0001$);
- mediana duratei de răspuns a fost de 31,5 luni în grupul Rd față de 22,1 luni în grupul MPT;
- timpul până la administrarea celui de-al doilea tratament pentru mielomul multiplu după inițierea primei linii a fost de 36,7 luni (mai mult de 3 ani) în grupul Rd versus 26,7 luni (2,2 ani) în grupul MPT;
- 55,9% (299/535) dintre pacienții din grupul Rd și 69,7% (381/547) dintre pacienții din grupul MPT au primit tratament de linia a doua, iar cel mai frecvent utilizat medicament de linia a II-a a fost bortezomib (59,9% în grupul Rd și 44,6% în grupul MPT);
- nicio actualizare a datelor privind calitatea vieții nu a fost prevăzută în protocol.

În privința profilului de siguranță, evenimentele adverse de gradul 3-4 au fost observate la 86,3% (459/532) dintre pacienți din grupul Rd, la 80,2% (433/540) dintre pacienții din grupul Rd18 și la 88,7% (480/541) dintre pacienții din grupul MPT. Principalele evenimente adverse de grad 3-4 raportate au fost:

- ✓ neuropatie senzorială periferică (1,1% în grupul Rd, 0,4% în grupul Rd18 și 9,4% în grupul MPT),
- ✓ neutropenie febrilă (1,1% în grupul Rd, 3,1% în grupul Rd18 și 2,6% în grupul MPT),
- ✓ trombocitopenie (9% în grupul Rd, 8% în grupul Rd18 și 11,1% în grupul MPT),
- ✓ pneumonie (9,2% în grupul Rd, 8,3% în grupul Rd18 și 5,7% în grupul MPT),
- ✓ sepsis (3% în grupul Rd, 1,5% în grupul Rd18 și 1,3% în grupul MPT),
- ✓ tromboză venoasă profundă (5,5% în grupul Rd, 3,7% în grupul Rd18 și 2,6% în grupul MPT)
- ✓ cataractă (7% în grupul Rd, 2,6% în grupul Rd18 și 0,6% în grupul MPT).

Rata de decese a fost de 53,4% (284/532) în grupul Rd, 52,4% (283/540) în grupul Rd18 și 62,1% (336/541) în grupul MPT.

Principalele cauze ale deceselor (Rd, Rd18 și MPT) au fost:

- mielom multiplu (19,4%, 22,8% și 27,9%),
- infecții, inclusiv septicemie, pneumonie și șoc septic (9,2%, 5,7% și 8,5%),
- afecțiuni cardiace, inclusiv stop cardiac și insuficiență cardiacă (5,8%, 5,2% și 3,7%).

Evenimentele adverse de interes special, raportate au fost:

- ✓ cataractă: 8,5% au fost raportate în grupul Rd față de 2,8% în grupul Rd18 și 0,7% în grupul MPT, probabil legat de administrarea dexametazonei în mod continuu;
- ✓ insuficiență cardiacă: 7,5% în grupul Rd față de 4,6% în grupul Rd18 și 2,8% în grupul MPT;
- ✓ cancere secundare primare: 192 de pacienți au dezvoltat acest tip de cancer, 61 (11,5%) în grupul Rd, 60 (11,1%), în grupul Rd18 și 71 (13,1%), în grupul MPT. Dintre cei 192 de pacienți, 87 erau încă în viață, la data colectării datelor. Frecvența cancerelor secundare primitive invazive (hemopatii și tumori solide) a fost de 6,8% (36/532) în grupul Rd, 7% (38/540) în grupul Rd18 și 8,5% (46/541) în grupul MPT. Mediana timpului de apariție a cancerelor secundare a fost de 47 de luni, 19,1 luni, respectiv 33,2 luni în grupurile Rd, Rd18 și MPT.

Referitor la regimul melfalan+ prednison, analizat în studiul MM-015, se reamintește în raportul din 2017 că acesta nu mai era considerat un standard de îngrijire în Franța pentru pacienții cu mielom multiplu netratat. În schimb, medicamentele considerate comparator pentru lenalidomidă, reflectând standardul de îngrijire, au fost:

- ✓ bortezomib (în cadrul regimului asociat cu melfalan și prednison),
- ✓ talidomidă (în cadrul regimului asociat cu melfalan și prednison) și
- ✓ bendamustină (în asociere cu prednison).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Conform raportului ta587 publicat în data de 26 iunie 2019 pe site-ul instituției din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* este recomandată administrarea lenalidomidei în asociere cu dexametazonă ca primă linie de tratament pentru pacienții cu mielom multiplu. 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.

Recomandarea de rambursare a lenalidomidei este condiționată de următoarele aspecte:

- terapia cu talidomidă este contraindicată sau
- pacientul nu poate tolera terapia cu talidomidă;
- sunt respectate condițiile prestabilite privind discount-ul agreat pentru asigurarea accesului pacienților la tratament.



Restricția de compensare a lenalidomidei a fost impusă de compania care a solicitat evaluarea tehnică. Conform argumentelor prezentate de solicitant, terapia evaluată reprezentată de lenalidomida în asociere cu dexametazona nu este cost/eficace raportată la regimul pe bază de talidomidă, al cărui cost este mult prea mic.

Regimul ce include talidomida este privit ca fiind prima linie terapeutică pentru mielomul multiplu în practica medicală din Regatul Unit. La pacienții pentru care nu este indicată talidomida, regimul pe bază de bortezomib reprezintă tratamentul de primă intenție. Regimurile terapeutice pe bază de talidomida sau de bortezomib includ un agent alkilant și un corticosteroid. Experții clinicieni au explicat că tratamentul curent poate fi dificil de tolerat de către pacient datorită asocierii a 3 medicamente.

După constatarea progresiei bolii, tratamentul inițiat depinde de regimul terapeutic administrat anterior. Astfel, pacienții care au primit terapie de primă linie cu talidomidă, pot primi terapie de linia a II cu bortezomib sau carfilzomib. În cazul pacienților care au fost tratați cu bortezomib ca terapie de primă intenție, chimioterapia citotoxică reprezintă linia II de tratament.

După înregistrarea progresiei bolii, în urma administrării terapiei de linia II, opțiunile terapeutice rambursate includ: lenalidomidă sau panobinostat, pentru linia III de tratament, iar pentru linia IV, pomalidomidă. În opinia experților clinicieni, consultați de către Comitetul de evaluatori, chimioterapia cu agenți citotoxici este considerată a fi mai puțin eficace comparativ cu noile medicamente aprobate centralizat și prin urmare lenalidomida cu dexametazonă reprezintă o alternativă ca terapie de linia I, în special pentru pacienții pentru care nu este recomandată talidomida.

Experții clinicieni au apreciat că nu există criterii standard care să definească pacienții care nu vor primi tratament cu talidomidă în practica clinică, însă această categorie poate să includă:

- pacienți care nu pot tolera un regim terapeutic format din 3 medicamente;
- pacienți care prezintă neuropatie;
- pacienți care necesită administrarea de opioizi datorită afectării osoase;
- pacienți care prezintă stări de somnolență.

Având în vedere aceste aspecte, Comitetul de evaluatori a subliniat că în special pacienții vârstnici s-ar încadra în aceste criterii. Concluzia Comitetului de evaluatori a fost că există 2 categorii de pacienți pentru care talidomida nu reprezintă o opțiune terapeutică de linia I:

- pacienți care prezintă contraindicațiile semnalate în RCP aferent talidomidei sau care prezintă anumite comorbidități pe care talidomida le-ar agrava (neuropatia periferică);
- pacienți pentru care administrarea talidomidei pe o perioadă mare s-ar asocia cu dezvoltarea unei toxicități inacceptabile care ar depăși beneficiile continuării terapiei.



Dovezile care au stat la baza evaluării cost/eficacității asocierii dintre lenalidomidă și dexametazonă au fost rezultatele studiului clinic FIRST. Datele analizate au fost colectate până în anul 2017.

Referitor la cel de-al treilea braț de tratament (lenalidomidă+dexametazonă până la maximum 18 cicluri de tratament) compania a subliniat că acesta nu reflectă condițiile aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului privind administrarea lenalidomidei prevăzute în RCP Revlimid și prin urmare nu este relevant pentru evaluarea tehnică. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă lungă de timp, de aproximativ 6 ani, iar criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresia bolii și criteriul secundar de evaluare a fost reprezentat de supraviețuirea globală.

Deși studiul a inclus pacienți care nu prezentau restricție pentru tratamentul cu talidomidă, experții clinicieni au apreciat că rezultatele obținute pot fi extrapolate la categoria de pacienți pentru care a fost solicitată evaluarea, întrucât terapia cu lenalidomidă administrată pacienților care nu ar fi putut fi tratați cu talidomidă nu ar schimba în niciun mod rata de progresie a bolii sau a deceselor care au fost înregistrate în studiul analizat.

În acest context, Comitetul a acceptat faptul că nu ar exista o diferență marcată între rezultatele obținute în cazul pacienților care puteau primi talidomidă dar care au fost tratați cu lenalidomidă și dexametazonă și rezultatele care ar fi putut fi obținute în cazul în care în studiu ar fi fost incluși pacienți cu restricție la terapia cu talidomidă și care ar fi fost tratați cu lenalidomidă și dexametazonă.

Pentru a evalua terapia cu lenalidomidă + dexametazonă versus regimul terapeutic bortezomib + melfalan + prednison, compania a realizat o comparație indirectă a studiilor în care au fost înrolați pacienți cu mielom multiplu tratați cu aceste scheme terapeutice. Posibilitatea existenței unor caracteristici diferite ale populației de pacienți incluse în studii, care ar determina o interpretare neadevătată a rezultatelor obținute, a reprezentat una dintre incertitudinile semnalate de către Comitetul de evaluatori. În acest context, grupul independent de experți evaluatori ai dovezilor din studiile clinice (Evidence Review Group, ERG) consultat de către Comitet au apreciat că studiile comparate de către companie sunt similare și adecvate pentru efectuarea unei comparații indirecte. În plus, experții clinicieni au explicat că principalele caracteristici ale pacienților înrolați în studii care ar influența rezultatul obținut în cazul obiectivelor principale și secundare ale studiilor sunt: vârsta, caracteristicile citogenetice, statusul de performanță, boala cronică de rinichi și starea generală foarte alterată.

Deși nici unul dintre studiile luate în considerare de companie pentru efectuarea analizei de comparație indirectă nu a avut printre criteriile de includere în studiu, pacienți pentru care talidomida nu reprezintă o opțiune terapeutică, rezultatele acestora au fost validate de către Comitet.

Rezultatele comparației indirecte au evidențiat că terapia cu lenalidomidă și dexametazonă crește supraviețuirea globală, comparativ cu regimul bortezomib+melfalan+prednison (hazard ratio [HR] 0.70, 95% credible

interval [CrI] 0.50 to 0.98). Pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, rata de hazard rezultată în urma comparației între cele 2 terapii, a fost de 0.74 (95% CrI 0.52 to 1.05). Comitetul a subliniat că intervalele de încredere largi rezultate în urma comparației indirecte reflectă numărul mic de studii luate în considerare pentru efectuarea analizei comparative.

În privința profilului de siguranță, experții clinicieni au precizat că din experiența lor clinică terapia cu lenalidomidă și dexametazonă este mult mai bine tolerată și asociată cu mai puține reacții adverse decât regimurile terapeutice cu talidomidă+melfalan+prednison sau cu bortezomib+melfalan+prednison. Acest aspect este explicat prin asocierea a 2 medicamente comparativ cu asocierea a 3 medicamente, dintre care unul este citotoxic.

Rezultatele studiului clinic FIRST au arătat că terapia cu lenalidomidă și dexametazonă se asociază cu evenimente adverse mult mai severe comparativ cu regimul talidomidă+melfalan+prednison. Explicația oferită de companie a fost că durata administrării dublei terapii a fost mult mai mare, respectiv până la progresia bolii sau apariția de toxicități inacceptabile, în timp ce durata administrării triplei terapii a fost mult mai mică, respectiv de 72 de săptămâni în cazul regimului talidomidă+melfalan+prednison și de 54 de săptămâni în cazul regimului bortezomib+melfalan+prednison. Concluzia Comitetului a fost că terapia cu lenalidomidă și dexametazonă este probabil mult mai bine tolerată în practica clinică decât asocierile terapeutice a 3 medicamente, având aceeași durată de administrare.

Având în vedere aceste aspecte precum și impactul economic asupra sistemului de sănătate din Regatul Unit rezultat în urma analizei economice prezentate de companie (care nu a fost detaliat în această succintă prezentare), Comitetul de evaluatori a apreciat că în condițiile existenței unei nevoi neacoperite de tratamente destinate mielomului multiplu, rambursarea lenalidomidei cu dexametazonă ca terapie de primă intenție oferă posibilitatea pacienților de a avea acces la noi tratamente în cazul înregistrării progresiei bolii.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Raportul de evaluarea a lenalidomidei ca parte a tratamentului asociat cu dexametazona indicat pentru pacienții cu mielom multiplu netratați în prealabil și care nu sunt eligibili pentru transplantul cu celule stem a fost publicat pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentelor. **Recomandarea de rambursare a terapiei asociate este restrictivă față de RCP Revlimid**, fiind indicată pacienților care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea talidomidei. Compania nu a solicitat evaluarea triplei terapii lenalidomidă+melfalan+prednisolon și prin urmare aceasta nu este compensată în Scoția.

Concentrațiile aferente medicamentului Revlimid cu forma farmaceutică capsulă sunt amintite în raportul publicat: 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg și 25mg.

Dat 6 noiembrie 2015 (cu nr. 1096/15), raportul prezintă analiza rezultatelor studiilor clinice MM-020 (FIRST) și MM015 precum și analiza economică.

Referitor la studiul clinic FIRST, este prezentată analiza principală a supraviețuirii fără progresia bolii care a fost efectuată cu datele obținute până la 24 mai 2013, după o perioadă de monitorizare a pacienților de 37 de luni. Conform acestei analize, rezultatele obținute în grupul Rd au fost semnificativ superioare rezultatelor obținute în grupul MPT ($p < 0.001$). Mediana PFS, conform estimării Kaplan-Meier, a fost de 25,5 și respectiv de 21,2 luni, fiind asociată o rată de hazard (HR) pentru progresie sau deces de 0.72 (95% confidence interval [CI]: 0.61 - 0.85). Rezultatele terapiei continue cu Rd au fost semnificativ superioare față de cele obținute în grupul Rd18 ($p < 0.001$). Mediana PFS în acest caz, conform estimării Kaplan-Meier, a fost 25.5 și 20.7 luni, cu HR de 0.70 (95% CI: 0.60- 0.82).

Rezultate asemănătoare au fost observate în urma efectuării unei noi analize care a inclus date culese până la 3 martie 2014: mediana PFS a fost de 26,0 , 21,0 și 21,9 luni în grupurile de tratament. Terapia cu Rd administrată în regim continuu a fost semnificativ superioară în privința rezultatelor obținute, atât față de terapia MPT, asociind o valoare a ratei de hazard de 0.69 (95% CI: 0.59 to 0.80), cât și față de terapia Rd18, asociind o valoare a ratei de hazard de 0.71 (95% CI: 0.61 to 0.83). Riscul de progresie a bolii și respectiv de deces a fost similar în grupurile Rd18 și MPT, fiind asociată o rată de hazard de 1.03 (95% CI: 0.89 to 1.20), $p = 0.70$.

Conform datelor obținute până la data de 24 mai 2013, rata de răspuns (care include rata de răspuns complet, rata aferentă celui mai bun răspuns parțial și rata de răspuns parțial) a fost 75% (402/535), în grupul Rd, 73% (397/541) în grupul Rd18 și 62% (341/547) în grupul MPT.

Comparativ cu MPT, rata de răspuns a fost semnificativ mai mare în grupul Rd, odds ratio (OR) = 1.83 (95% CI: 1.41 - 2.37) și în grupul Rd18 OR 1.67 (95% CI: 1.29 to 2.15). Nu a fost constatată nicio diferență în privința ratei de răspuns între grupurile Rd și Rd18, OR 1.10 (95% CI: 0.83 to 1.44).

Mediana duratei de răspuns a fost semnificativ mai mare în grupul Rd (35 de luni), comparativ cu grupul MPT (22,3 luni), HR 0.63 și comparativ cu grupul Rd18 22.1 luni, HR 0.60.

Supraviețuirea globală a fost evaluată în cadrul a 2 analize intermediare. Conform datelor obținute până la 24 mai 2013, 32% (173/535), 36% (192/541) și 38% (209/547) dintre pacienți au decedat în grupurile de tratament Rd, Rd18 și respectiv MPT.

Mediana supraviețuirii globale a fost de 55,1, 53,6 și 48,2 luni în fiecare din cele 3 grupuri de tratament. Mediana supraviețuirii globale a fost semnificativ crescută în grupul Rd comparativ cu grupul MPT, asociind o rată de hazard de 0.78 (95% CI: 0.64 to 0.96), însă nu și față de grupul Rd18, pentru care rata de hazard a fost de 0.90 (95% CI: 0.73 to 1.10). Rata de hazard a fost de 0.88 (95% CI: 0.72 to 1.07) și $p = 0.184.3,5$ în cazul comparației rezultatelor privind supraviețuirea globală între grupurile Rd18 și MPT.

Analiza efectuată cu datele înregistrate până la 03 martie 2014, a relevat că 39% (208/535), 42% (228/541) și 48% (261/547) dintre pacienții înrolați în fiecare dintre cele 3 grupuri de tratament, respectiv Rd, Rd18 și MPT au decedat. Conform acestei analize, mediana supraviețuirii globale a fost de 58,9, 56,7 și 48,5 luni în cele 3 grupuri de tratament. Mediana supraviețuirii globale a fost semnificativ crescută în grupul Rd comparativ cu grupul MPT, asociind o rată de hazard de 0.75 (95% CI: 0.62 to 0.90), precum și în grupul Rd18 versus grupul MPT pentru care rata de hazard a fost de 0.83 (95% CI: 0.69 to 0.99). Rata de hazard a fost de 0.91 (95% CI: 0.75 to 1.09), cu $p=0.305$, între grupurile Rd și Rd18.

Aceste analize au relevat că terapia cu lenalidomidă și dexametazonă, comparativ cu terapia talidomidă+melfalan+prednison a îmbunătățit semnificativ PFS, cu o rată de hazard (HR) în jur de 0,60 și a crescut mediana PFS cu aproximativ 4 luni. Beneficii au fost constatate și în cazul supraviețuirii globale, fiind asociată o rată de hazard de 0,75, iar creșterea mediane supraviețuirii globale a fost de aproximativ 10 luni, în raport cu grupul MPT. Beneficiile terapiei cu lenalidomidă și dexametazonă au fost obținute și în privința ratei de răspuns și duratei răspunsului la tratament. Însă datele utilizate în analiza pentru determinarea supraviețuirii au fost considerate imature de către experții scoțieni, iar propunerea companiei de a utiliza regimul MPT drept comparator pentru terapia cu lenalidomidă și dexametazonă recomandată pacienților ineligibili la talidomidă a fost criticată de către experții scoțieni, care au considerat că alternativele terapeutice care ar fi fost adecvate drept comparatori pentru această categorie de pacienți erau reprezentate de bortezomib+melfalan+prednison, melfalan + prednisolon sau bortezomib + dexametazonă.

Alte aspecte privind designul studiului FIRST care au fost criticate de către experții scoțieni au fost reprezentate de criteriile de ineligibilitate pentru transplantul de celule stem, care au inclus pacienți vârstnici de peste 65 de ani dar și pacienți mai tineri care erau ineligibili pentru transplant din motive non-clinice, respectiv din perspectiva alegerii pacientului sau cea economică. Prin urmare, exista posibilitatea ca pacienții tineri recrutați să fie eligibili pentru transplant. Ca răspuns, compania care a solicitat evaluarea lenalidomidei în vederea rambursării a furnizat date care au atestat că pacienții ineligibili pentru transplant din motive non-clinice, au reprezentat un grup mic, nesemnificativ din populația înrolată în studiu. În plus, regimul deschis al studiului poate afecta evaluarea rezultatelor subiective, cum ar fi calitatea vieții și evenimentele adverse. De asemenea, durata diferită a tratamentului (până la evoluția bolii în Rd față de 72 de săptămâni în 18 cicluri în grupul Rd18 și MPT) poate afecta rata evenimentelor adverse raportate.

Terapiile administrate ca linia II-a după înregistrarea progresiei bolii influențează rezultatele finale privind supraviețuirea globală. În acest context, sunt amintite rezultatele studiului clinic MM015 care au arătat că terapia de menținere cu lenalidomidă a produs un efect semnificativ asupra PFS, însă nu și asupra supraviețuirii globale. În acest studiu, 60% dintre pacienții din grupul de control, melfalan+prednison, au primit lenalidomidă după progresia bolii și acest lucru influențează într-o oarecare măsură rezultatul final obținut în cazul supraviețuirii globale.



Câteva aspecte legate de studiul clinic MM015 sunt prezentate în raportul scoțian. Multicentric, cu design dublu-orb, în studiul MM015, au fost înrolați 459 de pacienți diagnosticați cu mielom multiplu, netratați în prealabil, cu vârste de minim 65 de ani. Au fost utilizate aceleași criterii de diagnostic pentru mielomul multiplu ca cele utilizate în studiul FIRST. Toți pacienții au primit 9 cicluri de 28 de zile cu melfalan 0,18mg/kg + prednison 2mg/kg/zi din ziua 1 până în ziua 4. Pacienții au fost randomizați în mod egal la unul din următoarele grupuri de tratament: placebo (nr. de pacienți alocați=154); lenalidomidă 10mg/zi din ziua 1 până la ziua 21 a fiecărui ciclu pentru 9 cicluri de tratament (nr de pacienți alocați =153); lenalidomidă 10mg/zi din ziua 1 până la ziua 21 a fiecărui ciclu, cu regim de administrare continuu, până la progresia bolii (nr. de pacienți alocați=152). După înregistrarea progresiei bolii pacienții au primit lenalidomidă, medicament administrat în regim deschis (25mg/zi timp de 21 de zile a unui ciclu de 28 de zile), cu sau fără dexametazonă.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresie a bolii, definită ca fiind perioada dintre randomizare și progresia bolii sau deces, indiferent de cauză, oricare survine întâi.

Rezultatele obținute până la data de 11 mai 2010, după o perioadă de supraveghere de 37 de luni și după înregistrarea a 76% dintre evenimentele adverse planificate în protocolul de studiu, supraviețuirea fără progresia bolii a fost semnificativ mai mare în grupul în care medicamentul lenalidomidă a fost administrat în regim continuu, versus grupul cu placebo (HR=0,40) și versus grupul tratat cu lenalidomidă timp de 9 cicluri (HR =0.49).

Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 31 luni, în grupul cu lenalidomidă cu regim continuu de administrare, de 14 luni în grupul cu lenalidomidă cu regim limitat de administrare și de 13 luni, în grupul cu placebo. În privința supraviețuirii globale, nu au existat diferențe între grupurile de tratament.

O nouă analiză a rezultatelor studiului, cu date obținute până la 30 aprilie 2013, a evidențiat că nu există nicio diferență semnificativă între grupurile de tratament în privința supraviețuirii globale, mediana supraviețuirii globale fiind de 55,9 luni, 51,9 luni și respectiv de 53,9 luni în grupurile de tratament, rata de hazard pentru supraviețuirea globală între grupurile cu lenalidomidă fiind de 0.95 (95% CI: 0.70 to 1.29) și de 0.88 (95% CI: 0.65 to 1.20) între grupul cu lenalidomidă, regim continuu și placebo.

În privința profilului de siguranță aferent medicamentului lenalidomidă, experții scoțieni au arătat că în raportul european public de evaluare (EPAR) aferent medicamentului Revlimid este accentuat faptul că toxicitățile majore care au limitat doza de lenalidomidă au inclus neutropenie și trombocitopenie. În acest context, a fost amintit că în studiul clinic FIRST aceste evenimente adverse au fost raportate mai rar în grupul Rd în comparație cu grupul MPT: neutropenie (35% [186/532] față de 61% [328/541]); leucopenie (12% [63/532] față de 17% [94/541]); trombocitopenie (20% [104/532] față de 25% [135/541]). Neutropenia de grad 3 sau 4 a fost raportată la 28% (148/532) față de 45% (243/541) dintre pacienții participanți la studiu, neutropenia febrilă a fost raportată la 1% față



de 3% dintre pacienții înrolați în grupurile de tratament, iar ratele de trombocitopenie și anemie de gradul 3 sau 4 au fost similare între cele 2 grupuri de tratament. Infecțiile de gradul 3 sau 4 au fost raportate în cazul a 29% (154/532) și respectiv 17% (93/541) dintre pacienții din cele 2 grupuri.

Neuropatia senzorială periferică de gradul 3 sau 4 a fost raportată la 1,1% (6/532) dintre pacienții din grupul Rd, comparativ cu 9,4% (51/541) dintre pacienții din grupul MPT.

În raportul scoțian se amintește că rezultatele studiilor clinice efectuate anterior în care au fost înrolați pacienți cu mielom, care au primit tratament în prealabil arată că există o creștere a cancerelor secundare în urma administrării de lenalidomidă și dexametazonă (3,98 la 100 de persoane/an) comparativ cu alte terapii, utilizate drept comparator (1,38 la 100 de persoane/an). În schimb, la pacienții cu mielom multiplu care nu au fost tratați în prealabil și care au primit în cadrul studiului terapie cu lenalidomidă și dexametazonă în regim continuu sau timp de 18 cicluri, rata cancerelor secundare hematologice (0,16 la 100 persoană/an) nu a fost crescută comparativ cu tripla terapie talidomidă+melfalan+prednison (0,79 la 100 persoană/an). Însă a fost raportată o creștere de 1,3 a ratei de apariție a cancerelor secundare de tipul tumorilor solide la pacienții care au primit lenalidomidă și dexametazonă, indiferent de regimul de administrare (1,58 la 100 persoane/an), comparativ cu pacienții care au primit tripla terapie talidomidă+melfalan+prednison (1,19 la 100 persoane/an).

Terapia asociată lenalidomidă+dexametazonă a fost comparată cu terapia asociată bortezomib+melfalan+prednison în cadrul unei meta-analize a rețelei Bayesiene, în termeni de PFS și supraviețuire globală. Aceste terapii au fost administrate pacienților cu mielom multiplu recent diagnosticat, ineligibili pentru transplantul cu celule stem. Analiza a luat în considerare rezultatele obținute în cadrul a 5 studii clinice, dintre care unul a fost studiul FIRST. Analiza a indicat faptul că terapia cu lenalidomidă și dexametazonă administrată în regim continuu este cel mai probabil superioară terapiei cu bortezomib, în termeni de PFS și supraviețuire globală.

Avantajele practice prezentate de terapia cu lenalidomidă și dexametazonă versus terapia cu bortezomib au fost amintite în raportul scoțian (terapia cu lenalidomidă se administrează pe cale orală în timp ce terapia cu bortezomib necesită prezența pacientului în ambulatoriu pentru administrarea de bortezomib pe cale intravenoasă sau subcutanată de două ori pe săptămână pentru primele patru cicluri de 6 săptămâni, apoi o dată pe săptămână pentru următoarele cinci cicluri de 6 săptămâni).

Referitor la standardul de tratament aplicat în Scoția pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru administrarea schemei terapeutice pe bază de talidomidă, sunt prezentate medicamentele comparator pentru lenalidomidă considerate adecvate, în opinia experților scoțieni:

- bortezomib (în cadrul regimul asociat cu melfalan și prednison) și

- melfalan (ca terapie asociată cu prednisolon).

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-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului lenalidomidă.

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 menționată la punctul 1.9.

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 lenalidomidă este rambursat în 19 state membre ale Uniunii Europene. Detalii sunt prezentate în tabelul următor:

Țara	Compensare (da/nu)	Nivel de compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu)	Protocol de prescriere
Belgia	Da	100%	Nu	Conform RCP
Cipru	Da	100%	Nu	Conform RCP
Croația	Da	100%	Nu	Conform RCP
Republica Cehă	Da	100%	Nu	Conform RCP
Danemarca	Da	100%	Nu	Conform RCP
Finlanda	Da	100%	Nu	Conform RCP
Franta	Da	100%	Nu	Conform RCP
Germania	Da	100%	Nu	Conform RCP
Grecia	Da	100%	Nu	Conform RCP

Ungaria	Da	100%	Nu	Conform RCP
Irlanda	Da	100%	Nu	Conform RCP
Lituania	Da	100%	Nu	Conform RCP
Marea Britanie	Da	100%	Da, cu restricții	Conform RCP, restricții
Olanda	Da	100%	Nu	Conform RCP
Polonia	Da	100%	Nu	Conform RCP
Slovacia	Da	100%	Nu	Conform RCP
Slovenia	Da	100%	Nu	Conform RCP
Spania	Da	100%	Nu	Conform RCP
Suedia	Da	100%	Nu	Conform RCP

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Conform prevederilor O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, terapiile standard curente aplicate în România în anul 2020 pentru pacienții diagnosticați cu mielom multiplu, netratat și care nu sunt eligibili pentru transplantul cu celule stem includ următoarele DCI:

1. Talidomidum
2. Bortezomibum
3. Daratumumabum.

Criteriile de includere și respectiv excludere din tratamentul cu fiecare din cele 3 DCI rambursate sunt prezentate în tabelul următor:

Tabel 3: Asocieri terapeutice rambursate pentru tratamentul de linia I a mielomului multiplu și categoriile de pacienți pentru care acestea sunt recomandate

DCI	Talidomidum	Bortezomibum	Daratumumabum
Criterii de includere în tratament, prevăzute în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat	- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire^{*2)} se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie $>11,0$ mg/dl, creatinină $> 2,0$	- indicat în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.	În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

	mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.		
Criterii de excludere din tratament, prevăzute în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat	- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienți - Femei gravide - Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii - Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare	- Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți - Insuficiența hepatică severă	• Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți • Sarcina și alăptarea • Infecția activă VHB necontrolată adecva
Contraindicații pentru inițierea tratamentului prevăzute în RCP aferent DCI	ⓧ- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienți. ⓧ- Femei gravide ⓧ- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii ⓧ- Pacienți bărbați incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare	- Hipersensibilitate la substanța activă, bor sau la oricare dintre excipienți - Infiltrat pulmonar acut difuz - - Pericardită	- Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți

Precizăm că în RCP aferente DCI Bortezomibum, singura asociere recomandată categoriei de pacienți acoperită de indicația de la punctul 1.9 este cea cu melfalan și prednison.

Opțiunile terapeutice recomandate ca standard de îngrijire de ghidul European ESMO 2017 pentru diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea mielomului multiplu, destinate pacienților netratați care nu sunt eligibili pentru transplant sunt:

- ✓ Bortezomib/melfalan/prednison (VMP)
- ✓ Lenalidomidă/dexametazonă în doză mică (Rd)
- ✓ Melfalan/prednison/talidomidă (MPT)
- ✓ Bortezomib/ciclofosfamidă/ dexametazonă
- ✓ Lenalidomidă/dexametazonă /bortezomib
- ✓ Bendamustină/ prednison.

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 β 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 β 2-microglobulină și albumină. Stadiul 3 ISS are prognosticul cel mai nefavorabil.

Tabelul 4 Sistemul internațional de stadializare a MM

Stadiu	Criterii
I	Nivelul seric al β 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 β 2M $\geq$ 5,5 mg/ml

*Există două posibilități pentru definirea stadiului II:

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

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

Tabel 4 bis: Supraviețuirea conform Sistemului Internațional de Stadializare

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

Prin adresa cu nr. **9122C/07.08.2020**, 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. **13205/19.08.2020** 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 Alvogen este: 122.787,21 lei.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (Revlimid) respectiv (Lenalidomida Alvogen) se constată că prețul terapiei cu Lenalidomida Alvogen 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 Lenalidomidum: 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 genericelor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an		15
TOTAL		85

5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Lenalidomidum** cu indicația « *ca tratament combinat, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant* » a întrunit punctajul de **includere neconditionată** 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.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Lenalidomidum recomandat ca *tratament combinat*, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant.

Raport finalizat în data de: 02.09.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

