



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ 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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MIDOSTAURINUM

***INDICAȚIE: în tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă,
mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată sau leucemie cu celule
de tip mastocit în monoterapie***

Data depunerii dosarului	27.07.2020
Numărul dosarului	11976

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Midostaurinum

1.2. DC: Rydapt

1.3. Cod ATC: L01XE39

1.4. Data eliberării APP: 18/09/2017

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Ltd

1.6. . Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Capsule moi
Concentrația	25 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blistere PA-Al-PVC/Al x 112 (4 x 28) capsule moi

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat si completat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	66083,66 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	590,03 lei



1.9. . Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Rydapt (EMA 24.05.2018)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Rydapt este indicat în tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu celule de tip mastocit (LCM) în monoterapie.	Doza inițială recomandată de Rydapt este de 100 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.	Până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 ani)

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.
- experiența clinică privind administrarea Rydapt la pacienții cu vârsta de 60-70 ani este limitată
- nu există experiență clinică privind administrarea Rydapt la pacienții cu vârsta peste 70 ani.
- la pacienții cu vârsta ≥60 ani, Rydapt trebuie utilizat numai la cei eligibili pentru a li se administra chimioterapie intensivă de inducție, cu status adecvat de performanță și fără comorbidități semnificative.

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.
- experiența clinică privind administrarea Rydapt la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată
- nu sunt disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B).
- nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

2. GENERALITĂȚI PRIVIND MASTOCITOZA

Sub denumirea de mastocitoză se regăsește un grup heterogen de afecțiuni rare caracterizate prin proliferarea anormală a mastocitelor cu acumularea lor în țesuturi și organe (la nivel cutanat, al măduvei osoase, al tractului gastrointestinal, osos), fiind caracterizate printr-o activitate autonomă cu eliberare excesivă și necontrolată a mediatorilor mastocitari [1,2,3]. Atât eliberarea acută cât și cea cronică de mediatori de către mastocit este capabilă de a induce simptome, fără a exista o relație directă între masa mastocitară totală și apariția și intensitatea simptomelor. Descărcarea de mediatori mastocitari survine fie spontan, prin activarea autonomă a receptorilor c-Kit, fie sub influența unor factori alimentari, medicamentoși, a fricțiunii, sau a schimbărilor bruște de temperatură.

Din punct de vedere fiziopatologic, mastocitoza este caracterizată de o dereglare a activității



receptorilor c-kit, prezenți pe suprafața celulelor mastocitare. Această dereglare este rezultatul prezenței unei mutații la nivelul genei c-Kit, D186V, care codifică receptorii aferenți. Existența mutației determină un semnal permanent de auto-proliferație și de auto-activare a mastocitelor.

Mastocitul își are originea în măduva osoasă, iar mastocitoza ar putea fi privită ca aparținând unui sindrom mielo-proliferativ, însă cu excepția formelor agresive, această afecțiune nu prezintă niciuna dintre caracteristicile sindromului neoplazic. Proliferarea excesivă a mastocitelor se produce în principal, la nivel cutanat și mai puțin la nivelul măduvei osoase.

În anul 2008, Organizația Mondială a Sănătății a încadrat mastocitoza în grupul neoplasmelor mieloproliferative.

Mastocitoza reprezintă una dintre afecțiunile dobândite, diagnosticată la 0,9 din 10000 locuitori din Uniunea Europeană. Aparține grupului de boli rare. Cazuri familiale de mastocitoză au fost descrise în literatura de specialitate, însă incidența acestora nu este în prezent cunoscută.

Au fost identificate 9 tipuri de mastocitoză, care au fost clasificate în anul 2016 de către Organizația Mondială a Sănătății, în următoarele categorii:

1. mastocitoza cutanată

- maculopapulară (uricaria pigmentară)
- difuză
- mastocitom cutanat

2. mastocitoză sistemică

- indolentă
- silențioasă





- asociată cu tulburări hematologice
- agresivă
- leucemia cu celule mastocitare
- sarcom cu celule mastocitare.

Mastocitoza cutanată este cea mai frecventă formă de manifestare la copii și prezintă în general o tendință de regresie spontană. În literatură de specialitate au fost descrise cazuri în care determinarea cutanată a persistat la maturitate.

Prin comparație, la vârsta adultă, mastocitoza îmbracă forma sistemică și devine o afecțiune cronică.

Majoritatea pacienților adulți prezintă mastocitoză sistemică. Sunt afectate unul sau mai multe organe precum măduva osoasă, tractul gastro-intestinal, ganglionii limfatici și splina, asociindu-se uneori și afectarea cutanată.

Manifestările clinice prezente sunt: pruritul, congestia, palpitațiile, colapsul vascular, tulburările gastrice, durerile colicative abdominale joase și cefaleea recurentă. Creșterea în încărcarea cu celule este evidențiată de macule sau papule tegumentare mici, roșcat-maronii (numite urticarie pigmentară) și contribuie la durerea osoasă și la malabsorbție.

Modificările fibrotice mediate de mastocite sunt limitate la ficat, splină și măduva osoasă și sunt în relație probabil cu caracteristicile funcționale ale mastocitelor care se dezvoltă în acele locuri, în contrast cu locurile fără fibroză, precum țesutul gastrointestinal sau piele.

Analiza cu imunofluorescență a leziunilor măduvei osoase și cutanate în mastocitoza indolentă (cea mai frecventă formă la adulți) și ale splinei sau pielii în mastocitoza sistemică agresivă, a evidențiat numai un fenotip de mastocit numit celulă săracă în ruloari (scroll-poor cells) care exprimă triptază, chimază și carboxipeptidază A.

Leziunile cutanate ale urticariei pigmentare răspund la traume, cu urticarie și eritem (semnul lui Darier). Incidența aparentă a acestor leziuni este de 90% sau mai mare la bolnavii cu mastocitoză sistemică indolentă.

Aproximativ 1% dintre bolnavii cu mastocitoză indolentă au leziuni tegumentare care apar ca macule maron închis cu eritem evident în pete și telangiectazie asociată.

La nivelul tractului gastrointestinal superior hipersecreția mediată de histamină este cea mai comună problemă, determinând gastrită și ulcer peptic. Apariția diareei și a durerii abdominale este atribuită creșterii motilității produse de mediatorii mastocitari și aceasta poate fi agravată de malabsorbție, cu insuficiență nutritivă secundară și osteomalacie. Fibroza periportală asociată cu infiltrarea mastocitară și o creștere eozinofilică pot conduce la hipertensiune portală și ascită.



La unii pacienți, congestia și colapsul vascular recurent sunt puternic agravate de un răspuns idiosincrazic la o doză minimă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Tulburările neuropsihice se manifestă clinic prin amnezie anterograde și ca prezență a cefaleei migrenoase. Bolnavii aparținând fiecărei categorii de mastocitoze sistemice pot manifesta exacerbări ale semnelor și simptomelor clinice specifice odată cu ingestia de alcool, folosirea narcoticelor care interacționează cu mastocitul sau ingestia de antiinflamatoare nesteroidiene.

Diagnosticul este, în general, suspectat pe baza anamnezei și a datelor clinice obiective, confirmarea poate fi susținută prin anumite teste de laborator și stabilită numai prin diagnostic morfologic. Colectarea urinei din 24 de ore pentru măsurarea histaminei, a metaboliților histaminei sau a metaboliților PGD2 reprezintă cea mai comună abordare neinvazivă. O alternativă convenabilă, dar cu o mai mică incidență de pozitivitate, este măsurarea nivelului sanguin al histaminei sau al triptazei, proteazei neutre derivate din mastocite. Studii suplimentare orientate de simptome includ o scanare osoasă și un examen al scheletului, studii radiologice ale tractului gastrointestinal superior cu urmărirea intestinului subțire, tomografie computerizată, sau endoscopie și o evaluare neuropsihiatrică, inclusiv EEG.

Diagnosticul histologic este convingător dacă sunt leziuni de urticarie pigmentară, dar diagnosticul mastocitozei sistemice ce implică alte organe este cel mai frecvent stabilit de biopsia prin aspirație a măduve osoase. Leziunile medulare constau în agregări mastocitare focale sau paratrabeculare, deseori amestecate cu eozinofile, limfocite și câteodată plasmocite, histiocite și fibroblaști.

Diagnosticul diferențial necesită excluderea altor tulburări congestive.

Măsurarea în urina de 24 de ore a acidului 5-hidroxiindolacetic și a metanefrinei trebuie să excludă o tumoră carcinoidă sau un feocromocitom. Majoritatea bolnavilor cu anafilaxie recurentă, inclusiv grupul idiopatic, se prezintă cu angioedem care nu este o manifestare a mastocitozei sistemice.

Tratamentul mastocitozei cutanate (forma difuză și maculo-papulară) este simptomatic, opțiunile terapeutice recomandate fiind:

- antihistaminice H1
- antihistaminice H2
- glucocorticoizi cu administrare topică
- inhibitori ai degranulării mastocitare.

Factorii ce acționează ca triggeri ai degranulării mastocitare (AINS, stimuli fizici, stres emoțional, venin de insecte sau anumite alimente) trebuie evitați.

Pentru pacienții cu mastocitoză cutanată difuză severă refractară la alte opțiuni terapeutice, corticosteroizii cu administrare orală și fototerapia cu UV A pot aduce beneficii.



Tratamentul formelor sistemice de boală este prezentat în tabelul următor:

Tabel 1: Recomandările OMS din 2016 privind abordarea terapeutică în formele sistemice de mastocitoză*

Diagnostic	Prima linie terapeutică	A doua sau a treia linie terapeutică
Mastocitoză sistemică indolentă	Nu se indică	-
Mastocitoză sistemică silențioasă	Nu se indică sau este indicată administrarea de cladribină	Midostaurin în anumite cazuri
Mastocitoză sistemică indolentă asociată cu neoplasm hematologic	Terapie specifică pentru neoplasmul hematologic asociat ± transplant alogenic de celule stem	Midostaurin ± transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă asociată cu neoplasm hematologic	Terapie specifică pentru neoplasmul hematologic asociat ± transplant alogenic de celule stem	Terapie specifică pentru neoplasmul hematologic asociat + midostaurin + transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă cu evoluție lentă	IFN α , cladribină	Midostaurin ± transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă cu evoluție rapidă	Cladribină, polichimioterapie, transplant alogenic de celule stem	Midostaurin + polichimioterapie + transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă în proces de transformare în leucemia cu celule mastocitare	Cladribină, polichimioterapie, transplant alogenic de celule stem	Midostaurin + polichimioterapie + transplant alogenic de celule stem
Leucemia cronică cu celule mastocitare	Cladribină, chimioterapie, polichimioterapie	Midostaurin, chimioterapie + midostaurin ± transplant alogenic de celule stem
Leucemia acută cu celule mastocitare	Polichimioterapie + transplant alogenic de celule stem	Polichimioterapie + midostaurin + transplant alogenic de celule stem
Sarcom cu celule mastocitare	Radiații + polichimioterapie	Polichimioterapie + radiații + transplant alogenic de celule stem
Mastocitoză sistemică agresivă sau Leucemia cu celule mastocitare sensibile la imatinib	Imatinib	Masitinib, midostaurin

*Aceste recomandări reprezintă opinii ale experților coroborate cu rezultatele câtorva studii clinice care au fost publicate

Alte medicamente utilizate în mastocitoza sistemică controlează simptomele asociate bolii:

- antihistaminice H1-pentru ameliorarea congestiei feței și a pruritului
- antihistaminice H2, sau inhibitori de pompă de protoni- pentru reducerea hipersecreției acide gastrice
- natrii cromoglicas -pentru ameliorarea diareei și simptomelor abdominale
- antiinflamatoare nesteroidiene-aspirina-pentru ameliorarea congestiei severe care asociază sau nu colaps vascular.



Glucocorticoizii sistemici sunt indicați pentru ameliorarea malabsorbției.

Epinefrina injectabilă este recomandată pentru majoritatea pacienților datorită creșterii incidenței episoadelor de anafilaxie.

Ghidul american de diagnostic, stratificarea riscului și managementul mastocitozei sistemice la adulți, publicat în 2017 [4] în Jurnalul American de Hematologie prezintă următoarele recomandări privind terapia mastocitozei sistemice:

- pentru forma asociată cu neoplazie hematologică se recomandă același tratament cu cel indicat în afecțiunile oncologice asociate
- pentru forma cu FIP1L1-PDGFR se recomandă administrarea de imatinib
- pentru forma agresivă se recomandă: IFN α + prednison sau 2 chlorodeoxyadenosine, iar dacă nu se obține niciun răspuns terapeutic se recomandă utilizarea unui medicament de investigație clinică care să se administreze în cadrul studiilor clinice (midostaurin, imatinib și dasatinib).

IFN α acționează în toate formele de mastocitoză sistemică, ameliorând simptomele dermatologice, hematologice, gastrointestinale și sistemice asociate cu eliberarea de histamină. Sub tratament cu IFN α sunt ameliorate și simptomele scheletale, prin stimularea creșterii densității osoase.

2 chlorodeoxyadenosină este de asemenea eficientă în toate categoriile de mastocitoză sistemică. Ca primă linie de tratament 2 chlorodeoxyadenosine este recomandat pentru următoarele situații:

- proliferarea rapidă a celulelor mastocitare
- pacienți simptomatici refractari sau intoleranți la IFN α .

Imatinibul este singurul tratament aprobat de către autoritatea de reglementare în domeniul medicamentelor și alimentelor din Statele Unite ale Americii pentru tratamentul mastocitozei sistemice agresive la care mutația KIT D816V este absentă sau statusul mutațional este necunoscut.

Hydroxyurea este utilizată în forma de mastocitoză sistemică asociată cu neoplasme hematologice datorită activității mielosupresive.

Prognosticul pacienților cu mastocitoză cutanată este bun, în special când debutul se înregistrează în copilărie, sub vârsta de 5 ani. Ameliorarea simptomelor se produce în aproximativ 50% din cazuri, iar în 30% din cazuri se produce rezoluția completă a simptomelor, până în perioada adolescenței. Rezoluția spontană este însă rară dacă debutul bolii se produce la vârsta adultă, existând un risc crescut de determinare sistemică.



În privința formelor sistemice de mastocitoză, prognosticul în ceea ce privește supraviețuirea este variabil. În forma silențioasă, prognosticul pacienților este mai puțin favorabil, comparativ cu forma indolentă, dar raportat la formele agresivă sau de leucemie cu celule mastocitare prognosticul este favorabil. Speranța de viață în mastocitoza agresivă este de 2-4 ani.

De multe ori subdiagnosticată fiind o boală rară, mastocitoza constituie, în prezent, o problemă națională care necesită găsirea unor soluții de diagnostic și tratament. În acest context, a fost înființat în România în 2017, Centrul European de Excelență în Mastocitoză. Acesta funcționează ca o rețea interdisciplinară formată din specialiști români acreditați la nivel european și are drept scop asigurarea celei mai bune calități a vieții și a celui mai bun prognostic pentru pacienții afectați de boli rare.

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

În data de 29 iulie 2009 pentru medicamentul cu DCI Midostaurinum, Comisia Europeană a acordat statutul de orfan (EU/3/04/214), pentru indicația: *tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu celule de tip mastocit (LCM) în monoterapie*, în baza îndeplinirii a 3 condiții:

- 1) se administrează într-o patologie considerată gravă;
- 2) existau și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament, la momentul evaluării medicamentului
- 3) boala este rară (aproximativ 3,7 persoane la 100000 locuitori din UE) sau tratamentul necesită investiții destul de mari.

În data de 20 iulie 2017, Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP) a adoptat o opinie favorabilă, recomandând autorizarea punerii pe piață a medicamentului Rydapt în indicațiile mai sus menționate.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat rambursarea Rydapt în următoarele state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Republica Cehă și Suedia.



5. 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 Midostaurinum în statele membre ale UE – 14 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	80

6. CONCLUZIE

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

7. RECOMANDARI

Recomandăm eliminarea adnotării cu semnul "Ω" pentru DCI Midostaurinum din HG 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate și trecerea acestora din includere condiționată în includere necondiționată.

Raport finalizat la data de: 16.02.2021

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