



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CARFILZOMIBUM

INDICAȚIA: MIELOM MULTIPLU

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Data depunerii dosarului | 24.06.2016 |
| Numărul dosarului        | 28615      |

PUNCTAJ: 65

---

---



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CARFILZOMIBUM

1.2. DC: KYPROLIS ▼

1.3 Cod ATC: L01XX45

1.4. Data eliberării APP: 19/11/2015

1.5. Detinatorul de APP: AMGEN EUROPE B.V.

1.6. Tip DCI: orfana

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

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică    | Pulbere pentru soluție perfuzabilă  |
| Concentrația          | 60mg  |
| Calea de administrare | Intravenoasă  |
| Mărimea ambalajului   | Cutie x 1 flacon din sticlă transparentă tip 1 de 50ml pentru utilizare unică, dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri și o capsă de aluminiu de tip flip off |

1.8.1. Pret (RON)- Conform Canamed publicat în 28 aprilie 2016

|  |         |
|--|---------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)              | 6521,88 |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei) | 6521,88 |





## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kyprolis (EMA 09.08.2016)

| Indicație terapeutică   | Doza   | Durata medie a tratamentului conform RCP                                      |
|---|--|---|
| <p>KYPROLIS administrat în combinație ori cu lenalidomida și cu dexametazona sau numai cu dexametazona este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.</p> | <p>Administrare în combinație cu: ●<u>lenalidomidum și cu dexametazonum</u> (conform Tabel 1, RCP) respectiv ●<u>numai cu dexametazonum</u> (conform Tabel 2, RCP) în cicluri de tratament cu durată de 28 zile, în zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16 ale fiecărui ciclu. Începând cu ciclul 13, dozele din ziua 8 și 9 nu se administrează dacă Kyprolis se utilizează împreună cu lenalidomidum și dexametazonum.</p> <p>Doza inițială este de 20mg /m<sup>2</sup> (maximum 44mg) de suprafață corporală (calculată în funcție de înălțimea și greutatea pacientului), care poate fi mărită dacă medicamentul este bine tolerat până la 27mg/m<sup>2</sup> (doza maximă 60mg).</p> <p>Fiecare perfuzie poate dura între 10 și 30 de minute.</p> <p>Deoarece datele privind tolerabilitatea și toxicitatea carfilzomibum pentru o perioadă de tratament &gt; de 18 cicluri sunt limitate, tratamentul cu Kyprolis în asociere cu lenalidomidum și dexametazona pentru o perioadă &gt; de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc (vezi pct. 5.1 RCP).</p> <p>Dozele trebuie ajustate în funcție de toxicitate (conform măsurilor recomandate Tabel 3, RCP) Pentru nivelurile de reducere a dozei de Kyprolis a se vedea Tabelul 4, RCP.</p> | <p>Până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile</p> |





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu este o afecțiune severă care pune în pericol viața, deoarece alterează funcționarea normală a măduvei spinării, conducând la distrucție osoasă și cauzând insuficiența renală.

**Definiție:** Mielomul multiplu reprezintă o proliferare malignă, de origine necunoscută a limfocitelor din măduva osoasă. Conform tratatului de medicină editat de Harrison (Tinsley R. Harrison, *Principles of Internal Medicine*, ed. a 19-a, vol 1, IV-27, p.822 (1591), mielomul multiplu este procesul de înmulțire a plasmocitelor derivate dintr-o singură clonă. Tumora, producția ei și reacția organismului gazdă determină disfuncții ale diferitelor organe și simptome ca fracturi, dureri osoase, insuficiență renală, predispoziție la infecții, anemie, hipercalemie și ocazional, tulburări de coagulare, simptome neurologice și manifestări de hipervâscozitate la nivel vascular.

**Etiologie:** Cauza mielomului nu este cunoscută. S-a observat că mielomul a apărut mai frecvent la cei expuși la radiații nucleare, în cel de-al II-lea război mondial, după o latență de 20 ani. Spre deosebire de majoritatea celorlalte tumori cu celule B, în cazul mielomului nu au fost detectate alterări cromozomiale majore, deși anomalii citogenetice se observă într-un procent substanțial din cazuri. Expimarea în exces a genelor *myc* sau *ras* a fost observată în câteva cazuri de mielom multiplu.

Se consideră că există o predispoziție genetică pentru această patologie, în care sunt afectate mai ales celulele mai tinere aflate în procesul diferențierii în celulele B, comparativ cu plasmocitele. La pacienții cu mielom au fost identificate celule B circulante purtătoare de imunoglobuline de suprafață care prezintă același idiotip al componentului M. Natura componentului M este variată în bolile plasmocitare. Poate fi reprezentat de o moleculă intactă de anticorp a oricărei subclase de lanțuri grele, poate fi un anticorp degradat sau chiar un fragment. De asemenea, pot fi produse lanțuri ușoare sau grele izolate. În unele tumori plasmocitare, cum ar fi plasmocitomul osos solitar sau extramedular, mai puțin de o treime din pacienți au component M. În circa 20% din mieloamele multiple sunt produse doar lanțuri ușoare care, în majoritatea cazurilor, sunt secretate în urină ca proteine Bence Jones. Frecvența mieloamelor cu o anumită clasă de lanțuri grele este aproximativ proporțională cu concentrația serică a acestora, astfel că mieloamele cu IgG sunt mai frecvente decât cele cu IgA și IgD.

Diferențierea plasmocitelor benigne de cele maligne este dificil de realizat pe baza criteriilor morfologice.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### Patogeneza și manifestări clinice

● Durerile osoase se întâlnesc la aproape 70% dintre pacienți, reprezentând cel mai frecvent simptom. Durerea apare în special la nivelul spatelui și coastelor și, spre deosebire de durerile din metastazele osoase, care sunt mai intense noaptea, durerea din mielom este stimulată de mișcare. Durerea localizată, persistentă, la un pacient cu mielom semnifică de regulă o fractură patologică. Leziunile osoase sunt cauzate de proliferarea celulelor tumorale și de activarea osteoclastelor, care distrug osul.

Osteoclastele sunt stimulate de factorul de activare a osteoclastelor (OAF), produs de celulele mielomatoase [activitatea OAF poate fi mediată de unele citokine incluzând interleukina 1, limfotoxina și factorul de necroză tumorală (TNF)].

Tabel I – Patogenie și manifestări clinice ale mielomului multiplu

| Semne clinice  | Cauză  | Mecanism patogenic  |
|--|--|---|
| Hipercalemie, fracturi patologice, compresie medulară, leziuni osoase litice, osteoporoză, dureri osoase | Distrucții scheletale  | Expansiunea tumorală; secreție de factor de activare al osteoclastelor (OAF) de către celulele tumorale               |
| Insuficiență renală  | Proteinurie cu lanțuri ușoare, hipercalemie, nefropatie urică, glomerulopatia din amiloidoză (rară) Pielonefrită                         | Efectele toxice ale produsilor tumorali, lanțurilor ușoare, OAF, produsilor de degradare ai ADN Hipogamaglobuline mie |
| Anemie   | Mielofitizie, scăderea producției, creșterea distrucției   | Expansiune tumorală; producție de factori inhibitori și autoanticorpi de către celulele tumorale                      |
| Infecție   | Hipogamaglobulinemie, scăderea mobilității neutrofililor   | Scăderea producției de anticorpi datorită supresiei induse de tumoră; creșterea catabolismului IgG                    |
| Simptome neurologice   | Hipervâscozitate, crioglobuline, depozitele de amiloid   | Prođuși tumorali; proprietățile componentului M; lanțuri ușoare OAF   |
| Sângerare  | Hipercalemie, compresie medulară Interferența cu factorii de coagulare, alterarea endoteliului de către amiloid, disfuncții trombocitare | Prođuși tumorali; anticorpi împotriva factorilor de coagulare; lanțuri ușoare; anticorpi ce învelesc trombocitele     |
| Leziuni tumorale   |  | Expansiunea tumorii   |

● Pacienții cu mielom multiplu prezintă și o predispoziție frecventă la infecțiile bacteriene (pneumonii, pielonefrite) determinate de agenți patogeni ca: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* în pneumonii, *Escherichia coli* și alți germeni gram negativi pentru tractul urinar. La aproape 25% dintre pacienți, infecțiile recurente sunt semnele de debut, iar peste 75% din cazuri vor dezvolta o infecție semnificativă în cursul bolii.

**Sistemul de stadializare** a cazurilor de mielom este un sistem funcțional cu rol predictiv pentru supraviețuire și se bazează pe o serie de teste clinice și de laborator, spre deosebire de stadializarea anatomică a tumorilor solide.



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

**Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București**  
**Tel: +40-21.317.11.02**  
**Fax: +40-21.316.34.94**

Tabel II – Stadializare în mielomul multiplu

Sistemul de stadializare a mielomului

| Stadiu | Criterii  | Amploarea estimată a tumorii (x10 <sup>9</sup> celule/m <sup>3</sup> ) |
|--------|---|--|
| I      | Toate criteriile următoare:<br>1. Hemoglobina > 100 g/l (10 g/dl)<br>2. Calciu seric < 12 mg/dl<br>3. Radiografiile osoase normale sau leziuni solitare<br>4. Producție scăzută de component M<br>a. Nivelul IgG < 50 g/l (< 5 g/dl)<br>b. Nivelul IgA < 30 g/l (< 3 g/dl)<br>c. Lanțuri ușoare urinare < 4 g/24h | < 0,6 (scăzut)   |
| II     | Nu se încadrează nici în stadiul I, nici în stadiul III   | 0,6-1,2 (intermediar)  |
| III    | Unul sau mai multe din următoarele:<br>1. Hemoglobină < 85 g/l (< 8,5 g/dl)<br>2. Calciu seric > 12 mg/dl<br>4. Producție crescută de component M<br>a. Nivelul IgG > 70 g/l (> 7 g/dl)<br>b. Nivelul IgA > 50 g/l (> 5 g/dl)<br>c. Lanțuri ușoare urinare > 12 g/24h   | > 1,2 (înalt)  |

**SUBCLASIFICARE PE BAZA CREATINEI SERICE**

| Nivel                      | Stadiu  | Supraviețuire medie, luni |
|----------------------------|---------|---------------------------|
| A < 2 mg/dl (< 177 μmol/L) | I A     | 61                        |
| B > 2 mg/dl (> 177 μmol/L) | II A, B | 55                        |
|                            | III A   | 30                        |
|                            | III B   | 15                        |

**STADIALIZARE BAZATĂ PE NIVELURILE BETA<sub>2</sub> MICROGLOBULINEI SERICE**

| Nivel                   | Stadiu | Supraviețuire medie, luni |
|-------------------------|--------|---------------------------|
| < 4 mg/ml (< 0,004 g/L) | I      | 43                        |
| > 4 mg/ml (> 0,004 g/L) | II     | 12                        |

Pacienții aflați în stadiul IA au o supraviețuire medie de peste 5 ani, iar cei în stadiul IIIB aproximativ 15 luni. Pacienții cu beta2 microglobuline (considerat singurul predictor, cu adevărat de încredere privind supraviețuirea care poate înlocui stadializarea) mai puțin de 0,004 g/l au o supraviețuire medie de 43 luni, iar cei cu nivele de beta2 microglobuline peste 0,004 g/l de numai 12 luni.

Interleukina 6 poate fi un factor de creștere autocrin și/sau paracrin pentru celulele mielomului; nivelurile înalte sunt asociate cu boală mai agresivă. Un indice de marcarea înalt și concentrații crescute ale lactatdehidrogenazei și timidinkinazei sunt, de asemenea, asociate cu un prognostic prost.

Din anul 2011, se recomandă utilizarea sistemului internațional de clasificare (*International Staging System - ISS*) care are drept criterii albumina serică și microglobulina β<sub>2</sub> (recomandare C, nivel de evidență IV) ([ghidul britanic pentru diagnosticul și managementul mielomului multiplu publicat în anul 2011](#))

Tabel III – Stadializarea ISS

| Stadiu | Criteriu   | Mediana duratei de supraviețuire (luni) |
|--------|--|---|
| I      | ●microglobulina serica β <sub>2</sub> <3,5mg/L (296 nmol/L) și<br>●albumina serica | 62                                      |
| II     | Nici I nici III*   | 45                                      |
| III    | ●microglobulina serica β <sub>2</sub> ≥5,5mg/L (465 nmol/L)                        | 29                                      |





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

### 3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL ÎN MIELOMUL MULTIPLU

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

Mielomul multiplu prezintă o evoluție variabilă și heterogenitate clinică. Dintre factorii de prognostic care pot anticipa acest caracter heterogen din perspectiva supraviețuirii sunt enumerați: nivelurile serice ale  $\beta$ 2-microglobulinei, albuminei, proteinei C reactive și lactat-dehidrogenazei.

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

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

La momentul publicării acestui ghid, Agenția Europeană a Medicamentului aprobă:

- lenalidomidum în asociere cu dexametazonum și
- bortezomibum în monoterapie sau în asociere cu doxorubicina pegilată.

Totuși, bortezomibum este utilizat mai ales în asociere cu dexametazonum în cazurile recidivate.

Talidomidum și bendamustinum sunt medicamente eficiente și folosite adesea.

Combi-națiunile triple și-au demonstrat eficacitatea în studiile clinice de fază II, dar un singur studiu clinic randomizat a demonstrat superioritatea VTD (3bortezomidum/talidomidum/dexametazonum) față de TD (talidomidum/dexametazonum) în privința PFS (supraviețuirii fără progresia bolii) la pacienții cu recidive după ASCT (transplantul autolog cu celule stem).

La pacienții tineri poate fi avut în vedere un al doilea ASCT, dacă subiectul a răspuns bine la transplantul precedent și a avut o supraviețuire fără progresie de peste 24 de luni. În cazul recidivelor, transplantul alogenic cu celule stem trebuie efectuat numai în cadrul unui studiu clinic.

Atunci când este posibil, pacienților trebuie să li se ofere varianta de a participa la studii clinice.

Alte medicamente sau clase de medicamente, de tipul inhibitorilor histon-dezacetilazei sau al anticorpilor monoclonali, sunt în prezent în curs de dezvoltare.

În prezent, Agenția Europeană a Medicamentului a mai aprobat:





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- pomalidomidum/Imnovid (APP: 05/08/2013), al treilea medicament imunomodulator din clasa sa
- bortezomibum/Accord (APP: 20/07/2015)
- panobinostat/ Farydak (APP: 28/08/2015)
- **carfilzomibum**/Kyprolis (APP: 19/11/2015), al doilea inhibitor de proteazom din clasa sa,
- elotuzumabum/Empliciti (APP: 11/05/2016)
- daratumumabum/Darzalex (APP: 20/05/2016)
- bortezomibum/ Hospira (APP: 22/07/2016)
- bortezomibum/ Sun (APP: 22/07/2016)

#### **Ghidul NICE referitor la diagnosticul și managementul mielomului publicat în anul 2016** recomanda:

Conform prevederilor ghidului clinic elaborat de autoritatea competentă britanică din 2014, introducerea în terapie a agenților talidomidum, lenalidomidum și bortezomidum (de obicei în combinație cu dexametazonum) a determinat o îmbunătățire a ratei de supraviețuire a pacienților diagnosticați cu mielom. Totuși, ordinea administrării schemelor terapeutice și compoziția asocierilor medicamentoase nu a fost încă, clar definitivată. De aceea, se preferă includerea pacienților în studii clinice.

Ghidul clinic recomandă lenalidomidum în asociere cu dexametazonum, pentru pacienții care prezintă recăderi (două sau mai multe) în urma unui tratament anterior.

Managementul adecvat al mielomului multiplu trebuie să fie individualizat în funcție de frecvența recăderilor, vârstă, tratamentul anterior, co-morbidități și preferințele pacientului (recomandare grad A nivel I).

Date, din studii clinice, privind eficacitatea tratamentelor cu talidomidum, bortezomibum și lenalidomidum nu sunt influențate de numărul sau tipul terapiilor anterioare (recomandare grad C nivel 2).

Dacă nu este contraindicat, tratamentul cu talidomidum, bortezomibum sau lenalidomidum trebuie asociat cu dexametazonum și/sau chimioterapie pentru a crește rata de răspuns (recomandare grad A, nivel I).

În completarea acestor recomandări, același ghid publicat în 2016 recomanda:

- bortezomibum în asociere cu dexametazonum sau cu dexametazonum și talidomidum pentru tratamentul de inducție al adulților care prezintă mielom multiplu netratat anterior și care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari cu transplant de celule stem hematopoetice,
- talidomidum în asociere cu un agent alchilator și un corticosteroid reprezintă o opțiune de tratament de primă linie în mielomul multiplu la pacienții pentru care chimioterapia în doze mari și transplantul de celule stem este considerat nepotrivit,
- bortezomibum în asociere cu un agent alchilant și un corticosteroid este terapie de primă intenție dacă doze crescute de chimioterapie și transplantul de celule stem hematopoetice nu se pot utiliza și pacientul nu poate tolera sau prezintă contraindicații la talidomidum,

În situația unei recidive a mielomului:







## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
- prima recidivă – monoterapia cu bortezumibum reprezintă o opțiune pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv la pacienții care prezintă prima recidivă și au urmat tratament anterior și au fost supuși sau sunt candidați pentru transplantul medular în următoarele condiții:
    - răspunsul la bortezumibum este măsurat folosind proteina M serică după maximum 4 cicluri de tratament iar terapia este continuată doar la pacienții care prezintă un răspuns total sau parțial (respectiv o reducere a proteinei M serice de 50% sau mai mare; sau dacă aceasta nu poate fi măsurată, o alternativă potrivită de verificare a răspunsului biochimic) și dacă
    - producătorul reduce prețul medicamentului cu DCI bortezumibum la pacienții care, după maximum 4 cicluri de tratament prezintă un răspuns mai puțin decât parțial.
  - în cazul recidivelor se recomandă un al doilea transplant autolog de celule stem dacă se consideră potrivit iar pacienții:
    - au finalizat terapia de reinducție fără progresia bolii și
    - au prezentat un răspuns cu o durată de peste 24 de luni după primul transplant autolog de celule stem.
  - al doilea transplant autolog de celule stem se recomandă pentru pacienții care prezintă mielom recidivant, sunt potriviți și:
    - ♦ au finalizat terapia de reinducție fără progresia bolii și
    - ♦ au prezentat un răspuns cu o durată de 12-24 de luni după primul transplant autolog de celule stem

Pacienții diagnosticați cu mielom recidivant sunt mai potriviți pentru un al doilea transplant de celule stem dacă prezintă un răspuns bun la primul transplant, se află pe un nivel ISS mai scăzut, nu au urmat multe tratamente anterioare, au o stare fizică bună (adaptare, fragilitate, status de performanță) și nu prezintă rezultate negative la testul de hibridizare fluorescentă in situ (FISH).

#### Tratament ulterior:

Lenalinolidum în combinație cu dexametazonum este recomandată conform RCP, drept opțiune în tratamentul MM doar la pacienții care au primit una sau mai multe terapii anterioare cu următoarea condiție:

-costul tratamentului cu lenalinolidum (excluzând costurile relative) pentru pacienții care continuă terapia timp de mai mult de 26 de cicluri (fiecare ciclu fiind de 28 zile, timp de aproximativ 2 ani) va fi suportat de producător.

Pacienții care primesc la ora actuală tratament cu lenalinolidum pentru MM, dar care nu au primit două sau mai multe terapii anterioare, ar trebui să aibă opțiunea de a continua tratamentul până când medicii care îi monitorizează consideră că tratamentul ar trebui întrerupt.

Pomalidomidum în combinație cu dexametazonum nu este recomandat conform RCP pentru tratamentul MM recidivant și refractar la adulții care au primit cel puțin două tratamente anterioare, incluzând lenalinolidum și bortezumibum și a căror boală a progresat în cursul ultimei terapii.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

Ghidul clinic al Rețelei Naționale de Oncologie din Statele Unite ale Americii (NCCN Guidelines Multiple myeloma 2016):

Majoritatea pacienților cu MM vor primi mai mult decât un singur tip de tratament. Ordinea lor fiind:

1. **tratament de prima linie:** direct împotriva cancerului
2. **tratament de menținere:** când terapiile încercate au dat rezultata bune
3. **tratament adițional:** când alte terapii anterioare au eșuat

Acest ghid recomanda:

- limitarea expunerii la agenți mielotoxici (inclusiv agenți alchilanți și nitrozouree) pentru a evita compromiterea rezervei de celule stem la candidații pentru transplant;  
 Schema de tratament pentru pacienții cu MM (simptomatic)

#### Terapie de prima linie

| Status transplant  | Opțiuni de tratament   |                               |
|--|--|-------------------------------|
| Tratamentul <b>nu</b> va include transplant de celule stem | <u>Scheme preferate</u><br>bortezomibum/dexametazonum<br>bortezomibum/ciclofosfamidum/dexametazonum<br>bortezomibum/lenalidomidum/dexametazonum<br>lenalidomidum doza scazuta/dexametazonum<br>melphalanum/prednisonum/bortezomibum<br>melphalanum/prednisonum/lenalidomidum<br>melphalanum/prednisonum/thalidomidum | Insoțit de tratament adjuvant |
|  | <u>Alte scheme</u><br>dexametazonum<br>ixazomib*/ lenalidomidum/dexametazonum<br>doxorubicina lipozomala/vincristinum/dexametazonum<br>melphalanum/prednisonum<br>thalidomidum/dexametazonum   |                               |
| Tratamentul va include transplant de celule stem           | <u>Scheme preferate</u><br>bortezomibum/dexametazonum<br>bortezomibum/ciclofosfamidum/dexametazonum<br>bortezomibum/doxorubicinum/dexametazonum<br>bortezomibum/lenalidomidum/dexametazonum<br>bortezomibum/thalidomidum/dexametazonum<br>lenalidomidum/dexametazonum  | Insoțit de tratament adjuvant |
|  | <u>Alte scheme</u><br>carfilzomibum/lenalidomidum/dexametazonum<br>dexametazonum<br>ixazomib*/ lenalidomidum/dexametazonum<br>doxorubicina lipozomala/vincristinum/dexametazonum<br>thalidomidum/dexametazonum   |                               |

- **terapie de menținere:** - interferonum (categoria 2B),





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- lenalidomidum (ca terapie de menținere a fost evaluată în 3 studii clinice randomizate, independente. Rezultatele au demonstrat îmbunătățirea perioadei de timp până la progresia bolii. Deoarece datele obținute nu au fost considerate suficiente pentru evaluarea siguranței și a eficacității, evaluatorii i-au atribuit categoria 2A),
- steroizi (Categorie 2B),
- talidomidum (categoria 1) ± prednisonum (categoria 2B),

#### ▪ **terapia de salvare:**

- ✓ reluarea tratamentului de inducție primară (pentru recăderi după 6 luni),
- ✓ bendamustinum (Categorie 2B),
- ✓ bortezomibum (categoria 1),
- ✓ bortezomibum/dexametazonum,
- ✓ bortezomibum/lenalidomidum/dexametazonum (categoria 2B),
- ✓ bortezomibum/doxorubicina lipozomală (categoria 1),
- ✓ ciclofosfamidum/vincristinum/doxorubicinum/dexametazonum,
- ✓ ciclofosfamidum/bortelizomidum/dexametazonum,
- ✓ ciclofosfamidum/lenalidomidum/dexametazonum,
- ✓ dexametazonum,
- ✓ dexametazonum/ciclofosfamidum/etoposidum/cisplatinum,
- ✓ dexametazonum/talidomidum/cisplatinum/doxorubicinum/ciclofosfamidum/etoposidum,
- ✓ doze crescute de ciclofosfamidum,
- ✓ lenalidomidum/dexametazonum (categoria 1),
- ✓ lenalidomidum,
- ✓ talidomidum,
- ✓ talidomidum/dexametazonum,

#### ▪ **tratament adjuvant** pentru:

- patologii osoase: bifosfonați, terapie de iradiere și consultație ortopedică,
- hipercalcemie: hidratare/furosemid, bifosfonați, steroizi și/sau calcitoninum,
- hipervâscozitate: plasmafereză pentru hipervâscozitatea simptomatică,
- anemie: eritropoetinum,
- infecții: terapie intravenoasă cu imunoglobuline, pneumovax și vaccin antigripal; doze crescute de dexametazonum poate determina creșterea sensibilității la virusul herpetic și la micoze; pacienții tratați cu bortezomibum trebuie să urmeze tratament profilactic pentru zona zoster,
- disfuncție renală: menținerea hidratării pentru a se evita insuficiența renală, evitarea utilizării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, a soluțiilor de contrast iv, plasmafereză (categorie 2



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- B); nu prezintă contraindicații pentru transplant, monitorizarea disfuncției renale determinată de utilizarea cronică a bifosfonaților,
- coagulare/tromboză: profilaxia cu anticoagulante recomandată la pacienții care au primit terapie cu talidomidum sau lenalidomidum în asociere cu dexametazonum.

#### Tratament aditional

---

##### ***Scheme preferate***

a se repeta tratamentul de prima linie, daca acesta s-a intrerupt >de 6 luni

bortezomibum

bortezomibum/ciclophosphamidum/dexametazonum

bortezomibum/dexametazonum

bortezomibum/lenalidomida/dexametazonum

bortezomibum/doxorubicina lipozomala

bortezomibum/talidomidum/dexametazonum

##### **carfilzomibum**

**carfilzomibum**/dexametazonum

**carfilzomibum**/lenalidomidum/dexametazonum

ciclophosphamidum/lenalidomida/dexametazonum

daratumumabum

dexametazonum/ciclophosphamidum/etoposidum/cisplatin\*

dexametazonum/talidomidum/cisplatin\*/doxorubicinum/ciclophosphamidum/etoposidum+-bortezomibum

elotuzumabum/lenalidomidum/dexametazonum

ciclophosphamidum doza mare

ixazomib\*

ixazomib\*/dexametazonum

ixazomib\*/lenalidomidum/dexametazonum

lenalidomidum/dexametazonum

panobinostat/bortezomibum/dexametazonum

pomalidomidum/dexametazonum

talidomidum/dexametazonum

---

##### ***Alte scheme***

bendamustinum

bortezomibum/vorinostat\*

lenalidomidum/bendamustinum/dexametazonum

panobinostatum/**carfilzomibum**

NB. \*neaprobat de EMA





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan pentru DCI carfilzomibum a fost acordat de către Comisia Europeană la data de 3 iunie 2008 pentru tratamentul mielomului multiplu, companiei Interface International Consultancy Ltd ([EU/3/08/548](#)). De atunci tehnologia a fost transferata de trei ori către trei companii diferite.

Carfilzomibum (Kyprolis) a fost autorizat de comisia europeana la data de 19 noiembrie 2015. Kyprolis in combinatie cu lenalidomidum si dexamethasonum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu mielom multiplu care au primit cel puțin o terapie anterioara.

Istoricul acordarii statutului de orfan pentru DCI carfilzomibum pentru tratamentul mielomului multiplu este prezentata in urmatoarul tabel:

| Data              | Comisia de evaluare                                | Concluziile comisiei                                      |
|-------------------|--|---|
| 3 iunie 2008      | Comisia Europeana                                  | Acordarea statutului de orfan                             |
| 1 octombrie 2008  |  | Transferul tehnologiei catre Nexus Oncology Ltd           |
| Novembrie 2012    |  | Transferul tehnologiei catre Onyx Pharmaceuticals Ltd     |
| 1 iunie 2014      |  | Transferul tehnologiei catre Amgen Europe BV              |
| 27 iunie 2014     | Comitetul pentru medicamente orfane (COMP)         | Sumarul opiniei pentru public despre DCI orfan            |
| 19 noiembrie 2015 | EMA  | Autorizarea in mod centralizat a DC-ului carfilzomib      |
| 1 December 2015   | Comitetul pentru medicamente orfane (COMP)         | Recomandarea mentinerii statutului de orfan               |
| 26 mai 2016       | Comitetul pentru medicamente pentru uz uman (CHMP) | Raport pozitiv de extindere a indicatiei in forma actuala |

La 1 decembrie 2015 Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) ([EMA/COMP/656221/2015](#)) a publicat rezultatul analizei facute in ceea ce priveste respectarea statutului de orfan la momentul autorizarii de punere pe piata (APP) tinand seama de 1. ● prevalenta si gravitatea conditiei aceasta ramanand la fel de serioasa ca si in 2008 si 2. ● existenta unor alte metode de tratament. Alte metode de tratament fiind deja aprobate in UE, COMP a luat in considerare daca 3. ● terapia aduce un beneficiu semnificativ pentru pacientii cu mielom multiplu si a recomandat mentinerea statutului de orfan.

1. La momentul decernarii statutului de orfan prevalenta era de aproximativ 1,3 din 10000 persoane, echivalent unui total de 65000 persoane in UE)(COMP 27 iunie 2014 [EMA/COMP/196439/2008 Rev.4](#)), iar in momentul reevaluarii statutului de orfan, prevalenta 3.3 din 10000, reprezentand 169 000 in UE ceea ce insemna ca prevalenta pentru mielom multiplu se situa in continuare sub pragul statutului de orfan (5 persoane din 10000).

2. La momentul decernarii statutului de orfan o serie de tratamente erau autorizate pt MM in UE. Tratamentul principal pentru MM este chemoterapia combinate in general cu steroidi. Interferonul alfa poate fi utilizat in combinatie cu chemoterapia cu toate ca mecanismul sau de actiune in tratamentul cancerului nu este in intregime cunoscut. In UE erau autorizate la acel moment: bortezomibum,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

doxorubicinum si lenalidomidum pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienții adulți care au primit cel puțin o terapie anterioara (terapie de linia a doua), cum este si cazul Kyprolis.

3. COMP analizand studii clinice ce compara direct Kyprolis cu bortezomibum si studii clinice pentru comparatia indirecta Kyprolis versus doxorubicinum sau lenalidomidum este de acord cu faptul ca la pacienții adulți care au primit cel puțin o terapie anterioara, Kyprolis este mai eficient in a imbunatatii perioada in care pacienții continua sa trăiască fara ca boala sa se inrautateasca decât terapiile existente si amintite anterior aduncandu-le un beneficiu semnificativ.

În urma evaluării, experții din cadrul Comisiei Europene, au decis că DCI carfilzomibum respectă cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan:

- patologia în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată gravă;
- existau metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie pentru boala în care era indicată utilizarea carfilzomibum, la momentul evaluării;
- afecțiunea în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată rară (nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE, iar tratamentul necesita investiții mari.

## 5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Totalitatea evaluărilor internaționale pentru DCI carfilzomibum recente sunt listate in tabelul de mai jos:

|              | Data       | Referinta                   | Concluzii raport  |
|--------------|------------|-----------------------------|---|
| <b>HAS</b>   | 26.05.2016 | <a href="#">CT14858</a>     | SMR important   |
| <b>NICE</b>  | in curs    | <a href="#">ID934</a>       | Publicarea raportului este asteptata in aprilie 2017    |
| <b>NICE</b>  | 07.04.2016 | <a href="#">ID677</a>       | Discontinuat  |
| <b>SMC</b>   | in curs    | <a href="#">carfilzomib</a> | Publicarea raportului este asteptata in septembrie 2017 |
| <b>IQWIG</b> | 25.02.2016 | <a href="#">[G15-16]</a>    | Accesibil doar in limba germana                         |
| <b>G-BA</b>  | 20.06.2016 | <a href="#">carfilzomib</a> | Accesibil doar in limba germana                         |

Solicitantul a depus la dosar rapoartele HAS si G-BA.

### HAS

Raportul *Inaltei Autoritati de Sanatate franceze* (HAS) evaluează carfilzomib KYPROLIS in indicatia « *administrat in combinatie cu lenalidomidum si cu dexametazonum este indicat pentru tratamentul pacientilor adulti cu mielom multiplu la care s-a administrat cel putin o terapie anterioară* », deci pentru o indicație mai restrânsă decât cea a prezentului raport si descripsa in RCR-ul produsului. Pe baza studiului clinic de faza 3 ASPIRE (Stewart AK, 2015) care a demonstrat o ameliorare importanta a supravietuirii in absenta progresiei bolii (criteriu principal) in cazul grupului de tratament



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

carfilzomibum/lenalidomidum/dexametazonum comparativ cu grupul de tratament lenalidomidum/dexametazonum un beneficiu terapeutic (SMR) important a fost atribuit pentru DCI –ul carfilzomibum.

Raportul atenționează asupra importanței supravegherii a funcției cardiace în special în cazul pacienților ce prezintă deja afecțiuni cardiace. În Franța, 259 de pacienți au beneficiat de acces la acest tratament din februarie 2014 până în mai 2016 printr-un program special ce precede APP.

Se recomandă o profilaxie antivirală pentru a diminua riscul unei reactivări a virusului varicelo-zosterian.

Comparatori clinic relevanți propuși sunt:

Începând cu a 2a linie de tratament: bortezomibum/ Velcade, lenalidomidum/Revlimid

Începând cu a 3a linie de tratament: bortezomibum/Velcade, ponalidomidum/Imnovid, panobinostatum/Farydak

#### NICE

*Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie (NICE)* a primit separat spre evaluare două cereri în legătură cu DCI sum cu referințele din tabelul precedent, în indicații diferite în funcție de momentul primirii APP: ●[ID677] se referea la indicația carfilzomib *“în combinație cu lenalidomidum și cu dexametazonum este indicat pentru tratamentul mielomului multiplu recidivant”*, iar ●[ID934] se referea la indicația carfilzomibum *“în combinație cu dexametazonum pentru tratamentul mielomului multiplu recidivant”* ce vor fi evaluate în continuare în comun tot pe baza studiului clinic de fază 3, ASPIRE.

#### SMC

*Consortiul Scoțian al Medicamentului (SMC)* este în curs să evalueze DCI carfilzomibum *“în combinație cu lenalidomidum și cu dexametazonum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară”*, iar după întâlnirea din 8 august a comisiei de evaluare, raportul public este așteptat în luna septembrie.

#### IQWIG/ G-BA

Atat *Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania (IQWIG)* cât și *Comitetul federal (G-BA)* au publicat rapoarte de evaluare pentru DCI Carfilzomibum.

Raportul G-BA estimează costurile directe totale ale terapiei pentru o populație de pacienți de 4 700 – 7 000 în Germania de 219.120,43 €.

## 6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus dovezi de rambursare pentru 6 țări ale Uniunii Europene (UE): Austria, Danemarca, Finlanda, Germania, Luxemburg, Olanda.





## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 7. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS PENTRU MIELOM MULTIPLU COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru MM compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 23 octombrie 2015 în secțiunea C2, ce cuprinde DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în Programul național de oncologie (P3), totalizând 7 DCI-uri: Melphalanum, Cyclophosphamidum, Vincristinum, Doxorubicinum, Interferonum alfa 2b, Bortezomibum, Talidomidum.

Cu toate că în RCP-ul DCI-urilor, Prednisonum, Dexametazonum, Etoposidum nu există indicația pentru MM, acestea se regăsesc în recomandările ghidurilor internaționale.

#### 8. 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 în statele membre ale UE – 6 țări   | 10         |
| <b>TOTAL PUNCTAJ</b>  | <b>65</b>  |

#### 9. CONCLUZII

Conform OMS. 387/2015 care modifică și completează OMS. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Carfilzomibum întrunește punctajul de admitere condiționată 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.

#### 10. RECOMANDARI

Este necesară elaborarea protoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Carfilzomibum indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu în combinație ori cu lenalidomidum și cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

Șef DETM  
Dr. Vlad Negulescu