



**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: CARFILZOMIBUM**

**INDICAȚIA: MIELOM MULTIPLU**

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Data depunerii dosarului | 28.08.2017 |
| Numărul dosarului        | 30461      |

**PUNCTAJ: 80**





## 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. Deținătorul de APP: AMGEN EUROPE B.V.

1.6. Tip DCI: orfană

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

|                       |                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forma farmaceutică    | Pulbere pentru soluție perfuzabilă                                                                                                                              |
| Concentrația          | 60 mg                                                                                                                                                           |
| 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)- listat in CANAMED publicat în 13 martie 2017 (actualizat în 17 aprilie 2018)

|                                                                      |         |
|----------------------------------------------------------------------|---------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe<br><u>ambalaj</u>              | 6521,88 |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe<br><u>unitatea terapeutică</u> | 6521,88 |



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kyprolis (EMA 21.06.2018)

| Indicație terapeutică                                                                                                                                                                                                                                                                             | Doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Durata medie a tratamentului conform RCP                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• în <b>asociere</b> cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau</li><li>• în <b>asociere</b> numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.</li></ul> | <p>Administrare în combinație cu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>lenalidomidum</u> și cu <u>dexametazonum</u> (conform Tabel 1, RCP) respectiv</li><li>• <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.</li></ul> <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 dexametazonă 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> |



## 2. MIELOMUL MULTIPLU

### Incidență și epidemiologie (ESMO, 2017)

Mielomul multiplu (MM) reprezintă 1% din totalitatea cancerelor și aproximativ 10% dintre toate afecțiunile hematologice maligne. Incidența acestuia în Europa este de 4,5-6,0/100 000/an, iar vârsta mediană la momentul stabilirii diagnosticului este de 72 de ani; prezintă o rată a mortalității de 4,1/100 000/an [Palumbo A, 2011]. Aproape toți pacienții cu MM evoluează de la un stadiu premalign asimptomatic denumit gamapatie monoclonală cu semnificație neprecizată (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance). Progresia de la MGUS către MM are un ritm de 1% pe an. La unii pacienți poate fi identificat un stadiu asimptomatic intermediar, mai avansat dar totuși premalign, denumit mielom malign indolent (latent) (MML). Progresia de la MML la mielom are un ritm de 10% pe an în primii 5 ani de la stabilirea diagnosticului, de 3% pe an în următorii 5 ani și apoi de 1,5% pe an.

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

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

- Detecția și evaluarea componentei monoclonale (M) cu ajutorul electroforezei proteinelor serice și/sau urinare (concentrat din urina colectată în 24 ore).
- Evaluarea infiltrării cu plasmocite a măduvei osoase (MO): Puncția-aspirație medulară și/sau biopsiile medulare reprezintă metodele standard folosite pentru evaluarea numărului și caracteristicilor plasmocitelor.
- Evaluarea leziunilor litice osoase: tomografia computerizată a întregului corp, prin doză mică de iradiere (WB LD-CT, whole-body low-dose CT) reprezintă noul standard în diagnosticul afectării litice.
- Hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară, nivelul seric al creatininei, clearance-ul creatininei și calciul seric.
- Dovada leziunilor de organ țintă (așa-numitele criterii CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase) despre care se consideră că sunt asociate cu boala plasmocitară subiacentă
- Orice biomarkeri de malignitate:

### Criteriile de diagnostic pentru afecțiunile plasmocitare:

| Afecțiunea plasmocitară | Definiție                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mielom multiplu latent  | Trebuie îndeplinite ambele criterii: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivelul seric al proteinei M (IgG sau IgA) <math>\geq 30</math> g/l sau nivelul urinar al proteinei M <math>\geq 500</math> mg pe 24 de ore și/sau plasmocite clonale în MO 10-60%</li><li>• Absența evenimentelor definitorii pentru mielom sau a amiloidozei</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mielom multiplu         | Plasmocite clonale în MO $\geq 10\%$ sau plasmocitom osos sau extramedular demonstrat prin biopsie și oricare dintre următoarele evenimente definitorii pentru mielom: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dovada unei leziuni de organ țintă care poate fi atribuită afecțiunii proliferative plasmocitare subiacente, specific:<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipercalcemie: nivelul seric al calciului cu <math>&gt;0,25</math> mmol/l (<math>&gt;1</math> mg/dl) mai mare decât limita superioară a valorilor normale sau <math>&gt;2,75</math> mmol/l (<math>&gt;11</math> mg/dl)</li><li>- Insuficiență renală: ClCr <math>&lt;40</math> ml/min sau nivelul seric al creatininei <math>&gt;177</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt;2</math> mg/dl)</li><li>- Anemie: valoarea hemoglobinei cu <math>&gt;20</math> g/l sub limita inferioară a valorilor normale sau un nivel al hemoglobinei <math>&lt;100</math> g/l</li><li>- Leziuni osoase: una sau mai multe leziuni osteolitice la radiografia sistemului osos, CT sau PET-CT</li></ul></li><li>• Unul sau mai mulți biomarkeri pentru caracterul malign:<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\geq 60\%</math> plasmocite clonale în MO</li><li>- Raportul lanțurilor ușoare libere din ser implicate/neimplicate <math>\geq 100</math></li><li>- <math>&gt; 1</math> leziune focală la examinările RMN (fiecare leziune focală trebuie să aibă dimensiunea <math>\geq 5</math> mm)</li></ul></li></ul> |



Factorii de risc standard pentru MM și ISS revizuită:

| Factorul de prognostic                                  | Criterii                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Stadiul ISS</u>                                      |                                                                                                       |
| I                                                       | Nivelul seric al $\beta 2M$ $< 3,5 \text{ mg/L}$ , nivelul seric al albuminei $\geq 3,5 \text{ g/dl}$ |
| II                                                      | Nu se încadrează în stadiul ISS I sau III                                                             |
| III                                                     | Nivelul seric al $\beta 2M$ $\geq 5,5 \text{ mg/l}$                                                   |
| <u>AC conform iFISH</u>                                 |                                                                                                       |
| Risc înalt                                              | Prezența del(17p) și/sau a translocației t(4;14) și/sau a translocației t(14;16)                      |
| Risc standard                                           | Fără AC cu risc înalt                                                                                 |
| <u>LDH</u>                                              |                                                                                                       |
| Normal                                                  | Nivelul seric al LDH $<$ limita superioară a valorilor normale                                        |
| Crescut                                                 | Nivelul seric al LDH $>$ limita superioară a valorilor normale                                        |
| <u>Un nou model pentru stratificarea riscului în MM</u> |                                                                                                       |
| <u>Stadiul R-ISS</u>                                    |                                                                                                       |
| 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 *in situ* în interfază (*interphase fluorescent in situ hybridisation*); ISS, *International Staging System* (Sistemul Internațional de Stadializare); LDH, lactat dehidrogenaza; MM, mielom multiplu; R-ISS, versiunea revizuită a *International Staging System*.

Caracteristicile citogenetice, evaluate prin FISH, reprezintă un factor foarte important de prognostic. 3 anomalii genetice recurente, t(4;14), deleția (17p) și t(14;16), sunt cel mai frecvent asociate cu o evoluție mai gravă. De asemenea, anomaliile cromozomului 1 reprezintă factori de prognostic negativ [Sonneveld P, 2016]. Recent, s-a stabilit că asocierea dintre FISH și nivelul LDH, alături de stadiul ISS, poate determina creșterea acurateței evaluării prognosticului în privința supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG), conform versiunii noi și revizuite a ISS (R-ISS) , anterior prezentata [Palumbo A, 2015].

SFP mediană a fost de 66 de luni la pacienții cu stadiul I R-ISS, de 42 de luni la pacienții cu stadiul II R-ISS și de 29 de luni la pacienții cu stadiul III R-ISS. SG la 5 ani a fost de 82% în stadiul I R-ISS, de 62% în stadiul II R-ISS și de 40% în stadiul III R-ISS. SG mediană nu a fost atinsă la pacienții cu stadiul I R-ISS și a fost de 83 și 43 de luni la pacienții cu boală în stadiul II R-ISS și, respectiv, stadiul III R-ISS [Palumbo A, 2015]. Stabilirea profilului de expresie genică poate diferenția 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 [Palumbo A, 2015].

### Evaluarea răspunsului

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

#### Criteriile de răspuns din 2016:

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

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

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

### 3. RECOMANDARILE GHIDULUI EUROPEAN ÎN TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU

Ghidul Societății Europene de Oncologie Medicală (*Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2017*) recomandă în tratamentul MM:

Inițierea tratamentului la toți pacienții cu MM conform definiției actualizate propuse de IMWG în anul 2014 [Rajkumar SV, 2014].





### Principalele regimuri terapeutice in MM:

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



La pacienții vârstnici (în absența transplantului):

| Regim | Aprobare în UE (EMA)                                                                          |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| A     | 1 aprobate pentru această indicație                                                           |
|       | 2 aprobate pentru această indicație, până la progresia bolii                                  |
|       | 3 aprobate pentru această indicație, dar inferior față de regimul 2, în privința SFP și a SG  |
|       | 4 este aprobat de EMA (nu există date controlate), dar este utilizat pe scară largă și induce |
|       | 5 rate înalte de răspuns și creșterea SFP [III, A]                                            |
|       | 6                                                                                             |
| B     | 1                                                                                             |
|       | 2                                                                                             |
|       | 3 aprobate pentru această indicație                                                           |
|       | 4                                                                                             |
|       | 5                                                                                             |
|       | 6 combinație triplă neaprobată încă de EMA                                                    |
|       | 7 aprobate pentru această indicație                                                           |

A: De linia întâi

B: Boala recidivată/refractară

Rd a fost comparat recent în mod prospectiv cu Rd plus bortezomib (VRd), iar asocierea cu bortezomib a determinat ameliorarea semnificativă a SFP și a SG și a avut un profil risc-beneficiu acceptabil [Durie BG, 2017].

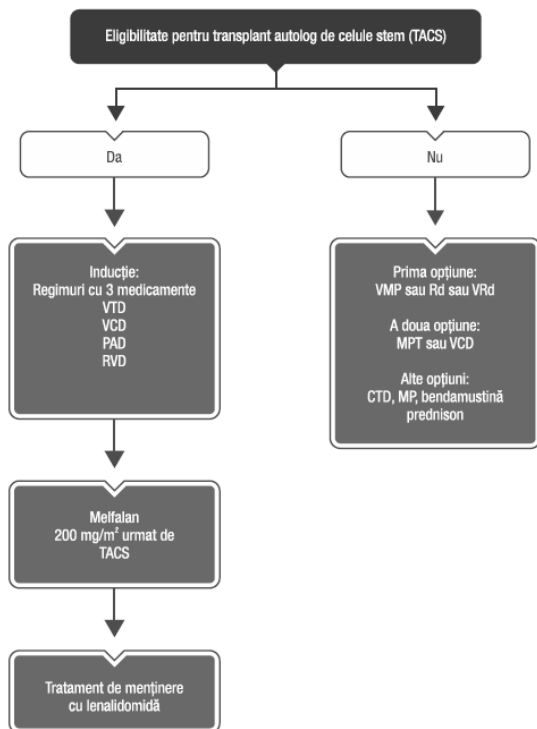
De asemenea, tratamentul cu bendamustină plus prednison este aprobat de EMA la pacienții care au prezentat neuropatie manifestă clinic la momentul stabilirii diagnosticului, care contraindică utilizarea talidomidei conform regimului MPT sau a bortezomib conform regimului VMP [II, C] [Pönisch W, 2006]

La pacienții tineri (<65 ani sau pacienți cu stare clinică bună <70 de ani).

Pentru pacienții cu stare generală bună (de exemplu, pacienți fără alte afecțiuni), tratamentul standard este reprezentat de inducție urmată de tratament cu doze mari și transplant autolog de celule stem (TACS) [II, B] [Moreau P, 2015].

Transplanul alogenic de celule stem nu este indicat ca parte a terapiei de linia întâi și trebuie realizat numai în contextul unui studiu clinic.

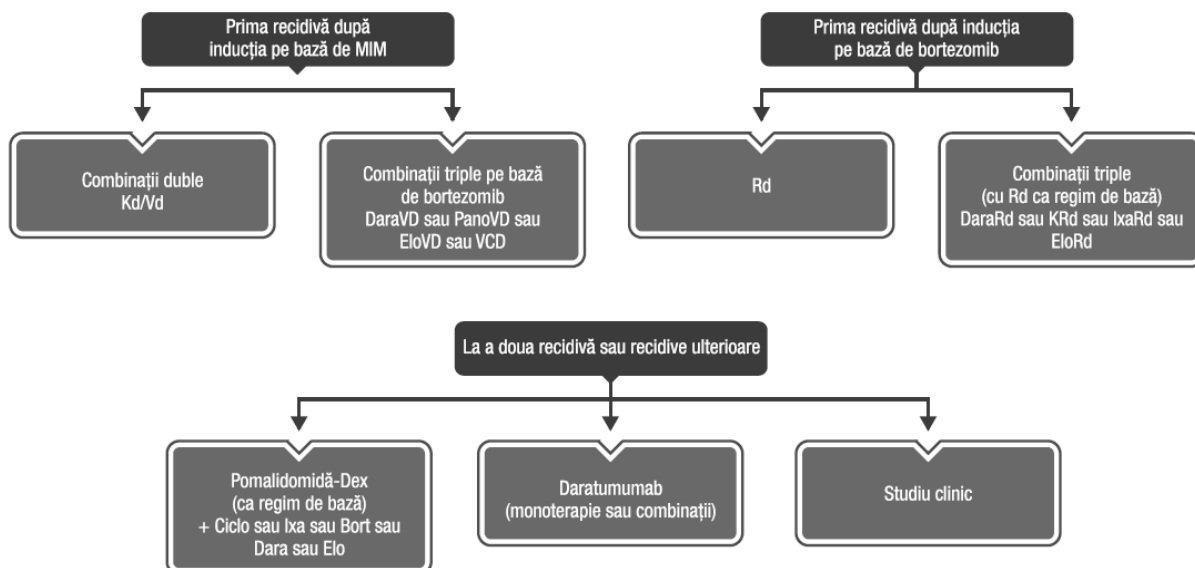




Tratamentul de linia întâi al mielomului multiplu simptomatic în afara studiilor clinice.

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

### Tratamentul bolii recidivate și refractare



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



Alegerea terapiei în cazul recidivelor depinde de mai mulți parametri: •vârsta, •statusul de performanță, •afecțiunile concomitente, •tipul, •eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului anterior, •numărul de linii terapeutice anterioare, •opțiunile terapeutice rămase disponibile, •intervalul scurs de la ultimul tratament și tipul recidivei (recidivă clinică sau biochimică; în cazul recidivei biochimice, tratamentul poate fi amânat) (Tabelul: Principalele regimuri terapeutice în MM) [Laubach J, 2016].

Până în anul 2015, EMA a aprobat pentru momentul primei recidive și după aceea tratamentul cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă [I, A] și •bortezomib (APP: 26/04/2004, 20/07/2015, 22/07/2016), în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină PEGilată [I, A]. Cu toate acestea, bortezomib este utilizat în principal în asociere cu dexametazonă în cazurile recidivate [Laubach J, 2016].

În anii 2015 și 2016, pe baza rezultatelor studiilor randomizate prospective de faza III, EMA a aprobat noi combinații triple:

- Panobinostat (APP: 28/08/2015), un inhibitor al panHDAC, în asociere cu bortezomib și dexametazonă, este indicat în prezent pentru tratamentul pacienților cu MM recidivat/refractor care au primit cel puțin două regimuri anterioare care au inclus bortezomib și un agent imunomodulator [II, C] [San-Miguel JF, 2014].
- Carfilzomib (APP: 19/11/2015), al doilea agent din clasa inhibitorilor proteazomului, a fost aprobat în doza de 27 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților cu MM care au primit cel puțin o terapie anterioară [II, A] [Stewart AK, 2015]. În plus, **carfilzomib** a fost aprobat în doza de 56 mg/m<sup>2</sup> în asociere numai cu dexametazonă pentru pacienții cu cel puțin o linie de tratament anterior [II, A] [Dimopoulos MA, 2016].
- Elotuzumab (APP: 11/05/2016), un anticorp monoclonal cu acțiune țintită asupra SLAMF7, a fost aprobat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul MM la pacienții care au primit cel puțin o terapie anterioară [II, B] [Lonial S, 2015].
- Ixazomib (APP: 22/07/2016), primul inhibitor al proteazomului cu administrare pe cale orală, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă a fost aprobat de asemenea de EMA în anul 2016 la pacienții care au primit cel puțin o linie anterioară de tratament [II, A] [Moreau P, 2016].

În boala aflată în stadii foarte avansate, alte două medicamente sunt aprobate de EMA pentru tratamentul MM recidivat.

- Pomalidomida (APP: 05/08/2013), al treilea agent din clasa MIM, în asociere cu dexametazonă în doze mici, este aprobat la pacienții care au primit cel puțin două terapii anterioare, care au inclus lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu aceste medicamente [II, A] [San Miguel J, 2013].
- Daratumumab (APP: 20/05/2016), un anticorp monoclonal cu acțiune țintită asupra CD38, a fost aprobat pentru tratamentul pacienților adulți cu MM recidivat/refractor al căror tratament anterior a inclus un inhibitor al proteazomului și un agent imunomodulator și care au prezentat progresia bolii în urma tratamentului [II, A] [Usmani SZ, 2016]. În plus, daratumumab a demonstrat o eficacitate semnificativă în stadiile precoce ale bolii, la prima recidivă și după aceasta, în asociere cu bortezomib-dexametazonă [II, A] [Palumbo A, 2016] sau cu lenalidomidă-dexametazonă [II, A] [39] în două studii clinice randomizate de faza III.

La pacienții tineri, poate fi luat în considerare un al doilea TACS cu condiția ca pacientul să fi prezentat un răspuns favorabil la TACS anterior și să fi avut o SFP mai mare de 24 de luni [Giralt S, 2015]. În cazul recidivei, TCS alogenic trebuie să fie efectuat numai în contextul unui studiu clinic.



### Concluziile ghidului european ESMO

- Stabilirea diagnosticului de MM trebuie să includă criteriile actualizate în anul 2014 de International Myeloma Working Group.
- Nu se recomandă tratament imediat în cazul pacienților cu mielom latent.
- La pacienții cu vârstă <70 de ani și cu o stare clinică bună, tratamentul standard este inducția urmată de terapie cu doze mari și TACS.
- În MM recidivat/refractor, regimurile cel mai frecvent utilizate sunt cele care conțin un inhibitor al proteazomului sau lenalidomidă. Combinațiile triple noi determină creșterea SFP.
- În cazurile avansate, este aprobat tratamentul cu pomalidomidă plus dexametazonă în doză mică și daratumumab

### Nivelurile de evidență și gradele de recomandare (adaptat după Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System)

| Niveluri de evidență | Grade de recomandare                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                    | Evidențe din cel puțin un studiu mare, randomizat, controlat, cu calitate metodologică bună (potențial scăzut de eroare sistematică) sau din meta-analizele unor studii randomizate bine efectuate fără heterogenitate |
| II                   | Studii randomizate mici sau studii randomizate mari cu o suspiciune de eroare sistematică (calitate metodologică mai redusă) sau meta-analizele acestor studii sau ale unor studii cu heterogenitate demonstrată       |
| III                  | Studii de cohortă prospective                                                                                                                                                                                          |
| IV                   | Studii de cohortă retrospective sau studii caz-control                                                                                                                                                                 |
| V                    | Studii fără grup de control, cazuri clinice izolate, opiniile experților                                                                                                                                               |

### 4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

|              | Data                     | Referința                              | Concluzii raport                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|--------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAS</b>   | 21.02.2018<br>26.05.2016 | <u>CT16445</u><br><u>CT14858</u>       | SMR important                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>NICE</b>  | 19.07.2017               | <u>TA457</u>                           | RECOMANDAT -cu restricții față de RCP<br>NERECOMANDAT                                                                                                                                                                                                         |
| <b>SMC</b>   | 7.08.2017<br>16.01.2017  | <u>1. 1171/16</u><br><u>2. 1242/17</u> | 1. în <b>asociere</b> cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau<br>RECOMANDAT<br>2. în <b>asociere</b> numai cu dexametazonă este indicat pentru<br>tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care<br>s-a administrat cel puțin o terapie anterioară. |
| <b>IQWiG</b> | 13.11.2017<br>25.02.2016 | A17-38<br><u>[G15-16]</u>              | RECOMANDAT<br>Accesibil doar în limba germană                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>G-BA</b>  | 20.06.2016               | <u>carfilzomib</u>                     | Accesibil doar în limba germană                                                                                                                                                                                                                               |



Solicitantul a depus la dosar doar raportul HAS 2016.

## 5. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS 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 martie 2018 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 10 DCI-uri: Melphalanum, Cyclophosphamidum, Vincristinum, Doxorubicinum, Interferonum alfa 2b, Bortezomibum, Talidomidum, **Carfilzomib**, Daratumumabum, Panobinostatium.

**Carfilzomib** este inclus *Lista 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 în urma unui contract cost-volum până în luna noiembrie 2018.*

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

**NB:** Pentru DCI Lenalidomidum (recomandat în asociere cu **Carfilzomib**) a fost depusă la ANMDM o cerere de evaluare însoțită de documentația corespunzătoare în vederea inițierii procesului de evaluare în data de 3 august 2015, dar dosarul a fost retras ulterior de către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață și nu a mai fost redepus spre evaluare, până în prezent. La momentul redactării prezentului raport DCI Lenalidomidum nu apare listat în - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman (ANMDM) și nici în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România (CANAMED actualizat în 17 aprilie 2018).

## 6. 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 transferată de trei ori către trei companii diferite.

Carfilzomibum (Kyprolis) a fost autorizat de comisia europeană la data de 19 noiembrie 2015. Kyprolis în combinație cu lenalidomidum și dexamethasonum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu mielom multiplu care au primit cel puțin o terapie anterioară.

Istoricul acordării statutului de orfan pentru DCI carfilzomibum pentru tratamentul mielomului multiplu este prezentată în următorul tabel:

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



La 1 decembrie 2015 Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) ([EMA/COMP/656221/2015](#)) a publicat rezultatul analizei făcute în ceea ce privește respectarea statutului de orfan la momentul autorizării de punere pe piață (APP) ținând seama de 1. ● prevalența și gravitatea condiției aceasta rămânând la fel de serioasă ca și în 2008 și 2. ● existența unor alte metode de tratament. Alte metode de tratament fiind deja aprobate în UE, COMP a luat în considerare dacă 3. ● terapia aduce un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu mielom multiplu și a recomandat menținerea statutului de orfan.

1. La momentul decernării statutului de orfan prevalența era de aproximativ 1,3 din 10000 persoane, echivalent unui total de 65000 persoane în UE) (COMP 27 iunie 2014 [EMA/COMP/196439/2008 Rev.4](#)), iar în momentul reevaluării statutului de orfan, prevalența 3,3 din 10000, reprezentând 169 000 în UE ceea ce înseamnă că prevalența pentru mielom multiplu se situa în continuare sub pragul statutului de orfan (5 persoane din 10000).

2. La momentul decernării statutului de orfan o serie de tratamente erau autorizate pt MM în UE. Tratamentul principal pentru MM este chemoterapia combinată în general cu steroizi. Interferonul alfa poate fi utilizat în combinație cu chemoterapia cu toate că mecanismul său de acțiune în tratamentul cancerului nu este în întregime cunoscut. În UE erau autorizate la acel moment: bortezomibum, doxorubicinum și lenalidomidum pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienții adulți care au primit cel puțin o terapie anterioară (terapie de linia a doua), cum este și cazul Kyprolis.

3. COMP analizând studiile clinice ce comparau direct Kyprolis cu bortezomibum și studiile clinice pentru comparația indirectă Kyprolis versus doxorubicinum sau lenalidomidum a fost de acord cu faptul că la pacienții adulți care au primit cel puțin o terapie anterioară, Kyprolis este mai eficient în a îmbunătății perioada în care pacienții continuă să trăiască fără ca boala să se înrăutățească, decât în cazul terapiilor existente și amintite anterior, aducându-le astfel pacienților un beneficiu semnificativ.

În urma evaluării, experții din cadrul Comisiei Europene, au decis că DCI carfilzomibum respectă cele 3 cerințe necesare încadrării sale 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 necesită investiții mari.

## **7. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE**

Solicitantul a declarat rambursarea carfilzomibum (Kyprolis) în 15 țări ale Uniunii Europene (UE): Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia (acord de rambursare până în octombrie 2018), Luxemburg, Olanda, Portugalia, Spania, Suedia, Ungaria.





#### 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 – 15 țări                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | 25         |
| <b>TOTAL PUNCTAJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | <b>80</b>  |

#### 9. 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 Carfilzomibum** **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.

#### 10. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI **Carfilzomibum** cu indicația: " *în asociere cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.*"

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

