



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: PANOBINOSTATUM

INDICAȚIE:

ÎN ASOCIERE CU BORTEZOMIB ȘI DEXAMETAZONĂ, PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU MIELOM MULTIPLU RECIDIVANT ȘI/SAU REFRACTAR CĂRORA LI S-AU ADMINISTRAT CEL PUȚIN DOUĂ SCHEME ANTERIOARE DE TRATAMENT INCLUZÂND BORTEZOMIB ȘI O SUBSTANȚĂ IMUNOMODULATOARE

Data depunerii dosarului 15.09.2016

Număr dosar 31962

PUNCTAJ: 65



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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Panobinostatium

1.2. DC: Farydak

1.3. Cod ATC: L01XX42

1.4. Data eliberării APP: 28.08.2015

1.5. Deținătorul APP: Novartis Europharm Ltd. – Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	Capsule
Concentrații	10 mg, 15 mg, 20 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Blister PVC/PCTFE/Al x 6 capsule

1.8. Pret (RON) – Conform CaNaMed publicat în 01 iunie 2016 (OMS 671/2016)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	10, 15, 20 mg –20590.48 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3431.74 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie	Durata medie a tratamentului conform RCP																																
Farydak administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare	10 mg	20 mg	15 mg	Durata totală a tratamentului este de 16 săptămâni la 16 cicluri (48 săptămâni)																																
<p> Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1- 8)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ciclurile 1- 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)</th> <th>Săptămâna 1 Zilele</th> <th>Săptămâna 2 Zilele</th> <th>Săptămâna 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farydak</td> <td>1 3 5</td> <td>8 10 12</td> <td>Periodă de pauză</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>1 4</td> <td>8 11</td> <td>Periodă de pauză</td> </tr> <tr> <td>Dexametazonă</td> <td>1 2 4 5</td> <td>8 9 11 12</td> <td>Periodă de pauză</td> </tr> </tbody> </table> <p> Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9- 16)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ciclurile 9- 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)</th> <th>Săptămâna 1 Zilele</th> <th>Săptămâna 2 Zilele</th> <th>Săptămâna 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farydak</td> <td>1 3 5</td> <td>8 10 12</td> <td>Periodă de pauză</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>1 4</td> <td>8 11</td> <td>Periodă de pauză</td> </tr> <tr> <td>Dexametazonă</td> <td>1 2 4 5</td> <td>8 9 11 12</td> <td>Periodă de pauză</td> </tr> </tbody> </table>					Ciclurile 1- 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele	Săptămâna 2 Zilele	Săptămâna 3	Farydak	1 3 5	8 10 12	Periodă de pauză	Bortezomib	1 4	8 11	Periodă de pauză	Dexametazonă	1 2 4 5	8 9 11 12	Periodă de pauză	Ciclurile 9- 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele	Săptămâna 2 Zilele	Săptămâna 3	Farydak	1 3 5	8 10 12	Periodă de pauză	Bortezomib	1 4	8 11	Periodă de pauză	Dexametazonă	1 2 4 5	8 9 11 12	Periodă de pauză
Ciclurile 1- 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele	Săptămâna 2 Zilele	Săptămâna 3																																	
Farydak	1 3 5	8 10 12	Periodă de pauză																																	
Bortezomib	1 4	8 11	Periodă de pauză																																	
Dexametazonă	1 2 4 5	8 9 11 12	Periodă de pauză																																	
Ciclurile 9- 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele	Săptămâna 2 Zilele	Săptămâna 3																																	
Farydak	1 3 5	8 10 12	Periodă de pauză																																	
Bortezomib	1 4	8 11	Periodă de pauză																																	
Dexametazonă	1 2 4 5	8 9 11 12	Periodă de pauză																																	



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

Doza inițială de panobinostat este 20 mg o dată pe zi, oral, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 din ciclul de 21 zile. Inițial se recomandă 8 cicluri de tratament și continuarea cu alte 8 cicluri suplimentare dacă se obțin beneficii clinice.

Doza recomandată de bortezumib este de 1,3 mg/m², administrată injectabil. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

Pacienți cu insuficiență renală Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu neoplazii și insuficiență renală severă. Panobinostat nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții care efectuează dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

- insuficiență hepatică ușoară administrarea panobinostatului se începe cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament (doza poate crește la 20 mg în funcție de tolerabilitate),
- insuficiență hepatică moderată trebuie inițiat tratamentul cu panobinostat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament (doza poate ajunge la 15 mg),
- panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Tabel I Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

Gradul insuficienței hepatice *	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Modificarea dozei inițiale de bortezumib
Ușoară	≤1,0 x LNS >1,0 x LNS și ≤1,5 x LNS	>LNS Oricare	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Nu există.
Moderată	>1,5 x LNS și ≤3,0 x LNS	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Se scade doza de bortezumib până la 0,7 mg/m ² în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 mg/m ² sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m ² în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.

SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică;
AST = aspartat aminotransferază
LNS = limita normală superioară
* Pe baza clasificării NCI- CTEP

Vârșnici

Se recomandă monitorizarea mai frecventă a pacienților cu vârsta peste 65 ani, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, dozelor inițiale pot fi ajustate în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente. Tratamentul cu panobinostat poate fi început cu 15 mg și doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu. Tratamentul cu bortezumib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m² o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.



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

Copii și adolescenți Panobinostat nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani în indicația de mielom multiplu.

Inhibitori potenți ai CYP3A4

- La pacienții care iau concomitent inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (inclusiv și nu numai ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodone) doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.
- Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, doza poate fi crescută la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.

WHO/ATC nu precizează DDD pentru panobinostat

2. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOMUL MULTIPLU

Definiție

Mielomul multiplu reprezintă o proliferare malignă, de etiologie necunoscută a limfocitelor din măduva osoasă. În mielomul multiplu plasmocitele derivate dintr-o singură clonă se înmulțesc iar tumora, producția ei și reacția organismului gazdă determină disfuncții ale diferitelor organe și simptome ca fracturi, dureri osoase, insuficiență renală, predispoziție la infecții, anemie, hipercalcemie și, ocazional, tulburări de coagulare, simptome neurologice și manifestări de hipervâscozitate la nivel vascular [2].

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. Expriarea 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. Sunt afectate mai ales celulele mai tinere, în procesul diferențierii către celulele B decât plasmocitul. La pacienții cu mielom au fost identificate celule B circulante purtătoare de imunoglobuline de suprafață care prezintă același idiotip al componentului M. Diferențierea plasmocitelor benigne de cele maligne este dificil de realizat pe baza criteriilor morfologice.

Incidența și prevalența

Incidența mielomului crește odată cu vârsta. Vârsta medie de diagnostic este 68 ani. Apare rar sub 40 ani. Incidența anuală este circa 4/100 000, fiind relativ aceeași în toate țările de pe glob.

S-a observat că bărbații sunt mai afectați comparativ cu femeile iar la populația de negri incidența este dublă comparativ cu populația de albi. În grupul de vârstă peste 25 ani incidența este 30/100 000.



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

Mielomul multiplu reprezintă circa 1% din toate afecțiunile maligne la albi și aproximativ 2% la negri; 13% din cancerele hematologice la albi și 33% la populația neagră.

Patogeneza și manifestări clinice

Durerile osoase sunt cel mai frecvent simptom, pentru aproximativ 70% dintre pacienți. 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 II – Patogenie și manifestări clinice ale mielomului multiplu [2]

Semne clinice	Cauză	Mecanism patogenic
Hipercalcemie, 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, hipercalcemie, nefropatie urică, glomerulopatia din amiloidoză (rară) Pielonefrită	Efectele toxice ale produsilor tumorali, lanțurilor ușoare, OAF, produsilor de degradare ai ADN Hipogamaglobulinemie
Anemie	Mieloftizie, scăderea producției, creșterea distrucției	Expansiune tumorală; producție de factori inhibitori și autoanticorpi de către celulele tumorale
Infecție	Hipogamaglobulinemie, scăderea mobilității neutrofilelor	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	Hipercalcemie, 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

Următoarea problemă clinică – ca frecvență – la pacienții cu mielom multiplu este predispoziția 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.



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

Stadializare

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.

Tabel III – Stadializare în mielomul multiplu [2]

Stadiu	Criterii	Amploarea estimată a tumorii ($\times 10^{12}$ celule/ m^2)
I	Toate criteriile următoare: 1. Hemoglobina > 100 g/l (10 g/dl) 2. Calciu seric < 12 mg/dl 3. Radiografii osoase normale sau leziuni solitare 4. Producție scăzută de component M a. Nivelul IgG < 50 g/l (< 5 g/dl) b. Nivelul IgA < 30 g/l (< 3 g/dl) 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: 1. Hemoglobină < 85 g/l (< 8,5 g/dl) 2. Calciu seric > 12 mg/dl 4. Producție crescută de component M a. Nivelul IgG > 70 g/l (> 7 g/dl) b. Nivelul IgA > 50 g/l (> 5 g/dl) 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 μ mol/L)	I A	61
B > 2 mg/dl (> 177 μ mol/L)	II A, B	55
	III A	30
	III B	15

STADIALIZARE BAZATĂ PE NIVELURILE BETA₂ 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 β_2 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 β_2 microglobuline peste 0,004 g/l de numai 12 luni.



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

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 nefavorabil.

În ghidul britanic pentru diagnosticul și managementul mielomului multiplu publicat în anul 2011 [3] se recomandă utilizarea sistemului internațional de clasificare (*International Staging System - ISS*) [4] care are la bază albumina serică și microglobulina β_2 (recomandare C, nivel de evidență IV)

Tabel IV – Stadializarea ISS (Greipp et al.,2005)

Stage	Criteria	Median survival in months (months)
I	Serum β_2 microglobulin <3.5 mg/l (296 nmol/l) and serum albumin \geq 3.5 g/dl (35 g/l or 532 μ mol/l)	62
II	Neither I or III*	45
III	Serum β_2 microglobulin \geq 5.5 mg/l (465 nmol/l)	29

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

Farydak a fost desemnat ca medicament orfan în 8 noiembrie 2012 (EU/3/12/1063) și a primit autorizație pentru punere pe piață în 25 iunie 2015. În momentul desemnării DCI Panobinostat ca orfan, această patologie afecta nu mai mult de 3,2 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 163 000 indivizi, fiind sub pragul de 5 la 10 000 persoane [5].

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

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

În etapa depunerii cererii în vederea încadrării ca medicament orfan erau în desfășurare studii clinice pentru panobinostat.

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

- ♦ gravitatea patologiei;
- ♦ existența unor metode alternative pentru diagnostic, profilaxie sau terapie;
- ♦ raritatea bolii (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) iar tratamentul necesită investiții destul de mari.



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

Eficacitatea medicamentului Farydak a fost evaluată în studiul clinic CLBH 589D2308 multicentric, dublu-orb, controlat prin placebo în care panobinostat a fost administrat în asociere cu bortezomib și dexametazonă la pacienții diagnosticați cu mielom multiplu recurent. Bolnavii au fost tratați cu cel puțin un tratament anterior [6].

Obiectivul principal, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost de 12 luni în brațul experimental și 8 luni în cel de control. Panobinostat a determinat o ameliorare cu 4 luni a SFP (HR:0,63 95%CI [0,52 ;0,76]). Valoarea mediană a supraviețuirii globale în grupul panobinostat+bortezomib+dexametazonă a fost 38 luni, mai mare față de 35 luni pentru placebo+bortezomib+dexametazonă (HR:0,87 95%CI [0,70 ; 1,07], p=0,18).

Datorită profilului de siguranță mai puțin favorabil a fost identificat retrospectiv un grup de pacienți cu opțiuni terapeutice limitate pentru care panobinostat a fost considerat ca prezentând un raport beneficiu-risc pozitiv.

În subgrupul pacienților care au primit cel puțin 2 tratamente anterioare inclusiv bortezomib și un imunomodulator mediana SFP a fost prelungită cu 7,8 luni pentru grupul panobinostat. Reducerea riscului relativ a fost de 52% în ceea ce privește rata de hazard a progresiei bolii/decesului (HR:0,48 95%CI [0,31;0,72], log – p=0,0003) ceea ce este considerat clinic semnificativ. Mediana supraviețuirii globale a fost de 26,1 luni în grupul pazopanib comparativ cu 19,5 luni în grupul placebo (HR:0,84 95%CI [0,55 ;1,27]).

Rezultatele obținute la celelalte obiective secundare, rata de răspuns global (59% pan+bort+dex vs. 39% pla+bor+dex) și răspunsul parțial (14% pan+bort+dex față de 8% pla+bor+dex) au fost în favoarea panobinostat. Efectul superior al tratamentului în brațul experimental a fost consistent în ceea ce privește analiza de sensibilitate în toate subgrupurile.

Datele obținute în urma studiului clinic DUS71 care a înrolat pacienți refractari la bortezomib (care au fost excluși din studiul principal) au demonstrat o rată de răspuns total de 35% (mai mare comparativ cu răspunsul parțial). În subgrupul cu risc citogenic crescut (del[17p], t[4 ;14], t[14 ;16]) rata globală de răspuns a fost 43%. Mediana supraviețuirii globale pentru populația totală a fost 17,5 luni, mediana SFP și durata până la progresia bolii au fost ambele 5,4 luni iar durata mediană a răspunsului a fost 6 luni.

Rezultatele obținute din studiul DUS71 demonstrează o activitate anti-tumorală similară comparativ cu cea din studiul pivot și comparativă cu datele istorice.

Datorită perioadei mari de supraviețuire post-progresia bolii și a terapiei ulterioare beneficiul tratamentului ca HR este diluat.

Referitor la profilul de siguranță, cele mai frecvente evenimente adverse pentru pacienții din cadrul studiului D2308 au fost: trombbocitopenia (raportată de 97,6% din care 67,6% trombbocitopenie grad 3/4), neutropenia (75%, grad 3/4 34,5%), anemia (62%, grad 3/4 17,7%), infecții și infestări (69,8%- majoritatea datorate infecțiilor tractului respirator superior), pneumonie (16,4%), oboseală (45,5%), edeme periferice (29,9%), pirexie (25,9%), neuropatie periferică (30,8%), hipokalemie (27,1%).



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

În grupul pan+bor+dex rata hemoragiilor a fost aproximativă dublă(20,7%) comparativ cu placebo (11,7%) pentru hemaoragii indiferent de gradul acestora și 4,2% vs 2,4% pentru gradul 3/4.

Diareea a fost de asemenea mai frecventă în grupul panobinostat față de placebo : 68% vs. 41,6% (grad 3/4 panobinostat 25,5% vs.8%). Au fost raportate anomalii calitative ale ECG modificări ale undelor T, depresia segmentului ST-T (la 63,5% dintre pacienții grupului panobinostat față de 42,2% pentru placebo) și tahicardie sinusală (15,5% în brațul panobinostat față de 6,8% placebo). Majoritatea pacienților cu ECG anormal nu au prezentat un eveniment cardiac ulterior acestei modificări.

Un procent mai mare de pacienți au întrerupt tratamentul datorită unei reacții adverse din grupul panobinostat comparativ cu placebo (36% vs. 20%). 89% pacienți din brațul panobinostat au necesitat o ajustare a dozei comparativ cu 76% în brațul de control. Rata mortalității în timpul tratamentului (datorată unei alte cauze nu mielomului multiplu) a fost de două ori mai mare pentru pan+bort+dex comparativ cu pla+bor+dex iar rata mortalității datorate terapiei a fost 1% (brațul panobinostat) față de 1,6% (placebo).

Calitatea vieții în brațul panobinostat+bortezomib+dexametazonă a fost mai redusă decât în brațul placebo depășind pragul diferenței importante minime. Totuși deteriorarea a fost tranzitorie și de așteptat din perspectiva profilului de toxicitate.

Raportul beneficiu-risc al panobinostat este intens discutat datorită toxicității severe și alternativelor terapeutice (bortezomib și tratament imunomodulator). Raportul beneficiu-risc pentru panobinostat este considerat pozitiv numai în subgrupul de pacienți adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar care au primit cel puțin două regimuri anterioare, inclusiv bortezomib și un agent imunomodulator.

În urma examinării datelor privind calitatea, siguranța și eficacitatea experții din cadrul Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman consideră prin consens că medicamentul Farydak prezintă un beneficiu terapeutic favorabil indicat în asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant sau refractar care au primit cel puțin două tratamente anterioare și recomandă acordarea autorizației de punere pe piață.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Ghidul clinic al Societății Europene de Oncologie intitulat „*Mielomul multiplu: Ghid ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire*”, publicat în anul 2013 [7], 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 β 2-microglobulinei, albuminei, proteinei C reactive și lactat-dehidrogenazei.





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

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.

Panobinostat a fost introdus în practica oncologică din iunie 2015 și este menționat de ghidul ESMO Farydak administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

Ghidul NICE (NG 35) publicat în februarie 2016 care cuprinde prevederi referitoare la diagnosticul și tratamentul mielomului nu menționează Panobinostat dar recomandă [8]:

- ❖ prima recidivă – monoterapia cu bortezomib 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 bortezomib 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 reeducere 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 bortezomib la pacienții care, după maximum 4 cicluri de tratament prezintă un răspuns mai puțin decât parțial.
- ❖ în cazul mai multor recidive se recomandă transplantul autolog de celule stem (terapie de linia a doua) dacă 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.

Un alt transplant autolog de celule stem se recomandă pentru pacienții care prezintă mielom recidivant, dacă:

- ◆ 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



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

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).

Ghidul clinic al Rețelei Naționale de Oncologie din Statele Unite ale Americii (NCCN) recomandă [9]:

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

Pacienții eligibili pentru transplant pot primi următoarele tratamente de inducție (categoria 1):

- bortezomib/ dexametazonă,
- bortezomib/doxorubicină/dexametazonă,
- bortezomib/talidomidă/dexametazonă,
- lenalidomidă/dexametazonă.

Terapia aprobată pentru pacienții neeligibili pentru transplant (recomandări categoria 1):

- lenalidomidă/dexametazonă (doză mică),
- melfalan/prednison/bortezomib,
- melfalan/prednison/lenalidomidă,
- melfalan/prednison/talidomidă.

Opțiunile terapeutice recomandate în cadrul tratamentului de salvare sunt:

- bortezomib,
- bortezomib/doxorubicină lipozomală,
- carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă,
- lenalidomid/dexametazonă,
- **panobinostat/bortezomib/dexametazonă,**
- **panobinostat/carfilzomib.**

5. CONCLUZIILE RAPOARTELOR INTERNAȚIONALE DE EVALUARE TEHNICĂ

HAS – Farydak prezintă un beneficiu terapeutic moderat administrat în asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru pacienții adulți diagnosticați cu mielom multiplu recidivant sau refractar care au primit două linii terapeutice anterioare incluzând bortezomib sau un agent imunomodulator (aprilie 2016) [10]. **NICE** – Panobinostat este recomandat pentru rambursare conform indicației din APP (ianuarie 2016) [11]. **SMC** – Recomandă rambursarea DCI Panobinostat (februarie 2016) [12].

IQWIG – Panobinostat a fost evaluat de autoritățile competente din Germania, raport publicat pe site-ul oficial în martie 2016 [13]. **G-BA** – nu a fost publicată rezoluția pentru Panobinostat.



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

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

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în procent 100% în 3 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Olanda.

7. TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU ÎN ROMÂNIA

În prezent pentru tratamentul mielomului multiplu sunt compensate și încadrate în secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, Programul Național de Oncologie (P3) 7 DCI-uri: Melphalanum, Cyclophosphamidum, Vincristinum, Doxorubicinum, Interferonum alfa 2b, Bortezomibum, Talidomidum. Cu toate că în RCP-ul DCI-urilor, Prednisonum, Dexametazonum, Etoposidum nu exista indicația pentru mielom multiplu, acestea se regăsesc în recomandările ghidurilor internaționale.

Menționăm că a fost evaluat și medicamentul Carfilzomib care a obținut punctajul necesar includerii în baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat.

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 – 3 țări	10
Total Punctaj	65

9. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI Panobinostat **întrunește punctajul de admitere** 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 (sublista C, secțiunea C2, P3 – Program Național de Oncologie).



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

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Panobinostat administrat în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

11. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Farydak, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf;
2. Harrison T.R., *Principles of Internal Medicine*, ed. a 19-a, publicat online, vol 1, IV-27, p.822 (1591);
3. Bird et al., *Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011*, Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 154, 32–75;
4. Greipp et al., *International Staging System for Multiple Myeloma*, J.Clin.Oncology, vol 23, no 15, May 20th 2005 <http://jco.ascopubs.org/content/23/15/3412.full.pdf>;
5. European Medicines Agency, *Public Summary of opinion on orphan designation, Panobinostat*, EMA/COMP/683787/2012;
6. European Medicines Agency, *Assessment report Farydak*, EMA/CHMP/496296/2015, 3 July 2015;
7. Moreau P. et al., *Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines*, Ann.Oncol. 2013; 24 (suppl.6):vi133-vi137;
8. NICE guideline, *Myeloma: diagnosis and management*, 10th February 2016;
9. Shah D., *Multiple Myeloma NCCN Guidelines*, updated January 5th 2016;
10. HAS *Farydak Panobinostat. Avis de Commission de Transparence du 13 Avril 2016*,
11. NICE *Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments (TA380)*, January 2016,
12. SMC *Panobinostat*, february 2016,
13. IQWiG *Panobinostat - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 10) Social Code Book V*, March 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu