



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: DARTUMUMABUM

INDICAȚIA: MIELOM MULTIPLU

Data depunerii dosarului	11.07.2017
Numărul dosarului	3773

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DARTUMUMABUM

1.2. DC DARZALEX

1.3 Cod ATC: L01XC24

1.4. Data eliberării APP: 20/05/2016

1.5. Deținătorul de APP: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	20 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	A. 1 flacon din sticla x 5 ml conc. pt. sol. perf. (100mg) B. 1 flacon din sticla x 20 ml conc. pt. sol. perf. (400mg)

1.8.1. Pret (RON)- listat in CANAMED octombrie 2017

Mărimea ambalajului	A	B
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	2342,85	8895,96
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	2342,85	8895,96



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Darzalex (EMA 12.11.2017)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
• în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament. • în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior	Doza recomandată este de 16 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următorul program de dozare în Tabelul 1 și Tabelul 2 din RCP.		Nedeterminată	Tratamentul se desfășoară după programul de dozare detaliat în Tabelul 1 și Tabelul 2 din RCP.

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în doză standard pentru monoterapie și în asociere cu lenalidomida (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

^b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Tabelul 2: Schema modificată de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib (regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24 ^a	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10

^b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25



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: • Nivelul seric al proteinei M (IgG sau IgA) ≥ 30 g/l sau nivelul urinar al proteinei M ≥ 500 mg pe 24 de ore și/sau plasmocite clonale în MO 10-60% • Absența evenimentelor definitorii pentru mielom sau a amiloidozei
Mielom multiplu	Plasmocite clonale în MO $\geq 10\%$ sau plasmocitom osos sau extramedular demonstrat prin biopsie și oricare dintre următoarele evenimente definitorii pentru mielom: • Dovada unei leziuni de organ țintă care poate fi atribuită afecțiunii proliferative plasmocitare subiacente, specific: - Hipercalcemie: nivelul seric al calciului cu $>0,25$ mmol/l (>1 mg/dl) mai mare decât limita superioară a valorilor normale sau $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl) - Insuficiență renală: ClCr <40 ml/min sau nivelul seric al creatininei >177 μmol/l (>2 mg/dl) - Anemie: valoarea hemoglobinei cu >20 g/l sub limita inferioară a valorilor normale sau un nivel al hemoglobinei <100 g/l - Leziuni osoase: una sau mai multe leziuni osteolitice la radiografia sistemului osos, CT sau PET-CT • Unul sau mai mulți biomarkeri pentru caracterul malign: - $\geq 60\%$ plasmocite clonale în MO - Raportul lanțurilor ușoare libere din ser implicate/neimplicate ≥ 100 - > 1 leziune focală la examinările RMN (fiecare leziune focală trebuie să aibă dimensiunea ≥ 5 mm)

MO, măduva osoasă; ClCr, clearance-ul creatininei; CT, tomografie computerizată; proteina M, proteina monoclonală; RMN, rezonanță magnetică nucleară; PET-CT, tomografie computerizată cu emisie de pozitroni.



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 acurateții evaluării prognosticului în privința supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG), conform versiunii noi și revizuite a ISS (R-ISS), anterior prezentată [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 ⁵ 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 ⁵ 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 IN 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
A De linia întâi:	
1. Bortezomib/melfalan/prednison (VMP)	Bortezomib 1,3 mg/m ² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; melfalan 9 mg/m ² pe cale orală în zilele 1-4; prednison 60 mg/m ² 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 ² pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22; bortezomib 1,3 mg/m ² 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 ² 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 ² 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 Boala recidivată/refractară:	
1. Carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă (KRd)	Carfilzomib 20 mg/m ² (ciclul 1) și 27 mg/m ² (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 ² 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. Carfilzomib/dexametazonă (Kd)	Carfilzomib 56 mg/m ² i.v. în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m ² 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 ² 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

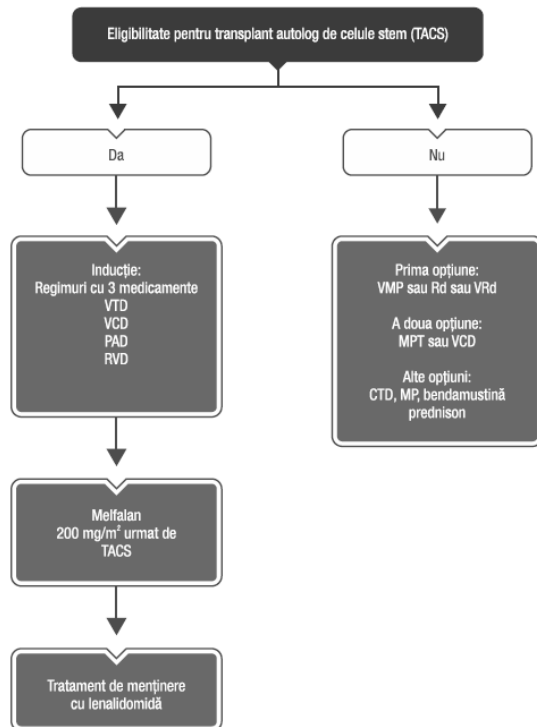
Rd a fost comparat recent în mod prospectiv cu Rd plus bortezomib (VRd), iar asocierea cu bortezomib a determinat ameliorarea semnificativă a SFP și a SG și a avut un profil risc-beneficiu acceptabil [Durie BG, 2017].

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].

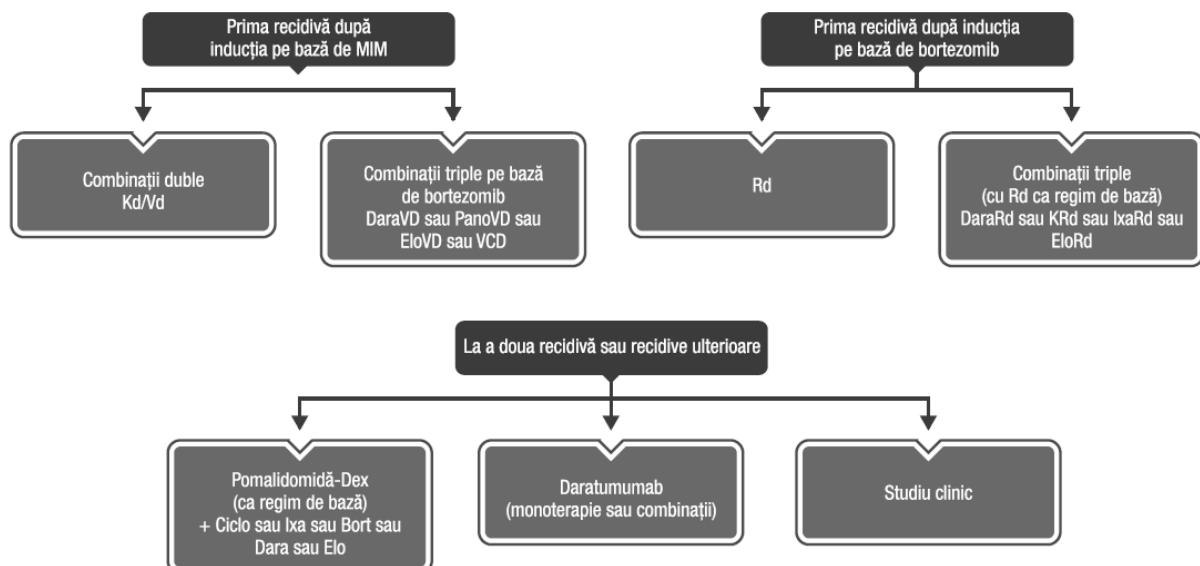
Transplanul alogenic de celule stem nu este indicat ca parte a terapiei de linia întâi și trebuie realizat numai în contextul unui studiu clinic.



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; KRd, carfi Izomib, 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/m² 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/m² 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 vârsta <70 de ani și cu o stare clinică bună, tratamentul standard este inducția urmată de terapia 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	A	Evidențe solide ale eficacității cu un beneficiu clinic substanțial, puternic recomandat
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	B	Evidențe puternice sau moderate ale eficacității, dar cu un beneficiu clinic limitat, în general recomandat
		C	Evidențe insuficiente ale eficacității sau beneficiul nu depășește riscul sau dezavantajele (evenimente adverse, costuri...), opțional
III	Studii de cohortă prospective	D	Evidențe moderate împotriva eficacității sau ale unor rezultate nefavorabile, în general nerecomandat
		E	Evidențe puternice împotriva eficacității sau ale unor rezultate nefavorabile, nu este niciodată recomandat
IV	Studii de cohortă retrospective sau studii caz-control		
V	Studii fără grup de control, cazuri clinice izolate, opiniile experților		

4. 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 3 octombrie 2017 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 8 DCI-uri: Melphalanum, Cyclophosphamidum, Vincristinum, Doxorubicinum, Interferonum alfa 2b, Bortezomibum, Talidomidum, Carfilzomib.

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

NB: Pentru DCI Lenalidomidum (recomandat în asociere cu **daratumumab**) 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 ultimul amendament în 04 octombrie 2017).

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

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Darzalex (**Daratumumab**) în tratamentul mielomului celulelor plasmactice (mielomului multiplu) (EU/3/13/1153) la data de 17 iulie 2013.

În momentul deciziei, mielomului celulelor plasmactice afecta aproximativ 1,75 pacienți din 10 000 locuitori ai țărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 512 200 000 locuitori (Eurostat 2013), estimând astfel 90 000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, existau și alte medicamente aprobate în UE pentru mielomul celulelor plasmactice, principalul tratament fiind chimioterapia combinată în general cu steroidi pentru reducerea activității sistemului imun. Când chimioterapia nu dădea rezultate, unora dintre pacienți li se administra un transplant alogenic de celule stem. Radioterapia era folosită la tratamentul durerii și al oaselor fragilizate. Interferon alfa era folosit uneori în combinație cu chimioterapia.

În baza dovezilor prezentate de către sponsor era de așteptat ca **daratumumab** să aducă un beneficiu pacienților cu mielom al celulelor plasmactice, pacienți care nu au obținut rezultate din tratamente anterior administrate sau a căror stare a recidivat, dovezi reevaluate la momentul autorizării punerii pe piață. **Daratumumab** este un anticorp monoclonal conceput să recunoască receptorul CD38 de pe suprafața celulelor mielomului și să declanșeze cascada activatoare pentru distrugerea mielomului.

Efectele produse de **daratumumab** au fost evaluate pe modelele experimentale și în cadrul studiilor clinice. La momentul depunerii dosarului, **daratumumab** nu a mai fost autorizat în nici un alt stat al UE pentru tratamentul mielomului celulelor plasmactice, dar în SUA **daratumumab** primise deja statutul de medicament orfan în contextul aceeași patologii.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției europene a medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 13 iunie 2013 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Darzalex (**Daratumumab**).

La reuniunea din 19 -21 aprilie 2016, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Darzalex (**Daratumumab**).

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2013, mielomul multiplu fiind o patologie care pune viața în pericol, din cauza perturbării mecanismelor de funcționare ale măduvei osoase, determinând leziuni osoase și insuficiență renală.
- **Prevalența** mielomului multiplu a fost estimată pe baza datelor furnizate de către sponsor și extrase din bazele de date GLOBOCAN, NORDCAN 2012 cât și din rețeaua de cercetare a neoplaziilor hematologice. Pe baza informațiilor existente COMP a considerat că prevalența mielomului multiplu rămâne sub nivelul plafonului de 5 pacienți din 10 000, fiind estimată în momentul reevaluării la mai puțin de 4 pacienți dintre 10 000 de persoane. Totalul sumând un număr de 205 000 pacienți în UE.



- Existența în UE a **alternativelor** în tratamentul mielomului multiplu ca și terapii de prima sau a doua linie, a determinat COMP să considere dacă noua medicație prezenta un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu mielom multiplu.

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că Darzalex (**Daratumumab**) respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca și medicament orfan. (EMA 8 iunie 2016 COMP)

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI **Daratumumab** este rambursat în procent de 100% în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Spania, Ungaria. În Franța a existat un program prin care pacienții aveau acces la medicament (Autorizație temporară de utilizare) în contextul unei indicații mai restrânse decât cele depuse de solicitant, și anume „*monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu MM recidivant și refractar, pentru care:* • *liniile de tratament anterioare includeau cel puțin un inhibitor al proteazomului și cel puțin un agent imunomodulator, din care pomalidomidum, cu excepția cazului de non eligibilitate la tratamentul din urmă, și* • *când boala a progresat în timpul ultimului tratament, în absența disponibilității oricărei alte alternative terapeutice potrivite*» dar până în data de 20/06/2016. Alternativele terapeutice disponibile în Franța (pomalidomidum și panobinostatium) nu sunt încă disponibile și în România.

7. 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 – 14 țări		25
TOTAL PUNCTAJ		80



8. 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 Daratumumab** **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.

9. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI **Daratumumab** cu indicația: " •în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament; •în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior"

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

