



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: TALIDOMIDUM

### INDICAȚIE:

**ÎN ASOCIERE CU MELFALAN ȘI PREDNISON, CA TRATAMENT DE PRIMĂ LINIE  
LA PACIENȚII CU MIELOM MULTIPLU NETRATAT, CU VÂRSTA  $\geq$  65 DE ANI SAU  
CARE NU SUNT ELIGIBILI PENTRU CHIMIOTERAPIE CU DOZE MARI**

Data depunerii dosarului

23.12.2015

Număr dosar

38073

**PUNCTAJ: 80**

---

---



**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: Talidomidum
- 1.2. DC: Thalidomide Celgene
- 1.3 Cod ATC: L04AX02
- 1.4. Data eliberării APP: 16.04.2008
- 1.5. Detinatorul APP: Celgene Europe Ltd. – Marea Britanie
- 1.6. Tip DCI: orfan
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule
Concentrație	50 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	cutie tip portofel x 28 capsule(14 capsule x 2 blistere PVC/PE/ACLAR/Al)

- 1.8. Pret (RON) – Conform Canamed publicat în 28 aprilie 2016 (cu mențiunea că prețurile sunt valabile până la 1 iulie 2016)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Thalidomide Celgene 50 mg –1727,16 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	O cps Thalidomide Celgene 50 mg–61,68 RON

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP			
Thalidomide Celgene în asociere cu melfalan și prednison este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari. Thalidomide Celgene este prescris și eliberat în conformitate cu Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul utilizării Thalidomide Celgene	100 mg/zi	200 mg /zi	DDD Talidomidum = 0,1 g (100 mg/zi)	Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală. Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).			
	<i>Tabel -Dozele pentru inițierea tratamentului cu talidomidă în asociere cu melfalan și prednison</i>						
	Vârsta (ani)	NAN (μL)	Număr de trombocite (μL)		Talidomidă <sup>a,b</sup>	Melfalan <sup>c,d,e</sup>	Prednison
	≤ 75	≥ 1500	ȘI ≥ 100000		200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
	≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU < 100000 dar ≥ 50000		200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI ≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi		
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU < 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi		

- a - Doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, în zilele 1-42 ale fiecărui ciclu de 42 zile.
- b - Datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală.
- c - Doza de melfalan se administrează o dată pe zi, în zilele 1-4 ale fiecărui ciclu de 42 zile.
- d -Doza de melfalan se reduce cu 50% în caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei: ≥30dar 75 ani).





## 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

e - Doza zilnică maximă de melfalan: 24 mg (subiecți cu vârsta  $\leq 75$  ani) sau 20 mg (subiecți cu vârsta  $> 75$  ani).  
f - Doza de prednison se administrează o dată pe zi, în zilele 1-4 ale fiecărui ciclu de 42 zile.

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

În 20 noiembrie 2001 medicamentului cu DCI Talidomidum i s-a acordat, de către Comisia Europeană, statutul de *orfan* - EU/3/01/067 (decizia C(2001)3567). Prin decizia Comisiei din 28 noiembrie 2008 medicamentul a trecut de la DAPP Pharmion Limited la DAPP Celgene Europe Limited; această schimbare a deținătorului autorizației de punere pe piață este de natură administrativă și nu afectează caracteristicile științifice ale produsului medicamentos, încadrat ca medicament orfan [1,2].

### 2.1. Generalități privind mielomul multiplu

#### Definiție

Mielomul multiplu reprezintă o proliferare malignă, de origine necunoscută a limfocitelor din măduva osoasă. Conform tratatului de medicină editat de Harrison [3], mielomul multiplu este procesul de înmulțire a plasmocitelor derivate dintr-o singură clonă. Tumora, producția ei și reacția organismului gazdă determină disfuncții ale diferitelor organe și simptome ca fracturi, dureri osoase, insuficiență renală, predispoziție la infecții, anemie, hipercalcemie și, ocazional, tulburări de coagulare, simptome neurologice și manifestări de hipervâscozitate la nivel vascular.

#### Etiologie

Cauza mielomului nu este cunoscută. S-a observat că mielomul a apărut mai frecvent la cei expuși la radiații nucleare, în cel de-al II-lea război mondial, după o latență de 20 ani. Spre deosebire de majoritatea celorlalte tumori cu celule B, în cazul mielomului nu au fost detectate alterări cromozomiale majore, deși anomalii citogenetice se observă într-un procent substanțial din cazuri. Exprimarea 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 preîntă 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, la aproape 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 I – Patogenie și manifestări clinice ale mielomului multiplu [3]

Semne clinice	Cauză	Mecanism patogenic
Hipercalemie, fracturi patologice, compresie medulară, leziuni osoase litice, osteoporoză, dureri osoase	Distrucții scheletale	Expansiunea tumorală; secreție de factor de activare al osteoclastelor (OAF) de către celulele tumorale
Insuficiență renală	Proteinurie cu lanțuri ușoare, hipercalemie, nefropatie urică, glomerulopatia din amiloidoză (rară) Pielonefrită	Efectele toxice ale produsilor tumorali, lanțurilor ușoare, OAF, produsilor de degradare ai ADN Hipogamaglobulinemie
Anemie	Mielofitizie, 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	Produsi tumorali; proprietățile componentului M; lanțuri ușoare OAF
Sângerare	Hipercalemie, compresie medulară Interferența cu factorii de coagulare, alterarea endotelului de către amiloid, disfuncții trombocitare	Produsi 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 reprezintă 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

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 II – Stadializare în mielomul multiplu [3]

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. Radiografi 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 CREATININEI SERICE**

Nivel	Stadiu	Supraviețuire medie, luni
A < 2 mg/dl (< 177 $\mu$ mol/L)	I A	61
B > 2 mg/dl (> 177 $\mu$ mol/L)	II A, B	55
	III A	30
	III B	15

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

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

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

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



## 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 ghidul britanic pentru diagnosticul și managementul mielomului multiplu publicat în anul 2011 [4] se recomandă utilizarea sistemului internațional de clasificare (*International Staging System - ISS*) [5] care are la bază albumina serică și microglobulina  $\beta_2$  (recomandare C, nivel de evidență IV)

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

Stage	Criteria	Median survival in months (months)
I	Serum $\beta_2$ microglobulin <3.5 mg/l (296 nmol/l) and serum albumin $\geq$ 3.5 g/dl (35 g/l or 532 $\mu$ mol/l)	62
II	Neither I or III*	45
III	Serum $\beta_2$ microglobulin $\geq$ 5.5 mg/l (465 nmol/l)	29

Tratamentul cu talidomidă poate determina următoarele evenimente toxice [4,5]:

1. tromboembolism venos,
2. neuropatie senzorială periferică,
3. constipație,
4. toxicitate hematologică,
5. somnolență,
6. erupții cutanate,
7. aritmii,
8. disfuncție tiroidiană,
9. malformații congenitale datorate expunerii fătului.

Conform comunicatului elaborat de Agenția Europeană a Medicamentului, Agenția Națională a Medicamentului și compania deținătoare a autorizației de punere pe piață Celgene [6] care a fost publicat în noiembrie 2015, se recomandă reducerea dozei de talidomidă la începerea tratamentului pentru pacienții cu vârsta de peste 75 ani, în cazul administrării în asociere cu melfalan. Astfel, la pacienții cu vârsta > 75 ani se prescrie:

- o doză inițială redusă de talidomidă, respectiv 100 mg/zi,
- o doză inițială redusă de melfalan în cazul administrării în asociere cu talidomidă.

Profilul general al reacțiilor adverse raportate la pacienții cu vârsta > 75 de ani tratați cu talidomidă 100 mg, o dată pe zi, a fost similar cu profilul reacțiilor adverse observate la pacienții cu vârsta  $\leq$  75 de ani tratați cu talidomidă 200 mg, o dată pe zi. Cu toate acestea, la pacienții cu vârsta > 75 de ani, există posibilitatea riscului de apariție cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave.



## 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

Analiza rezultatelor privind siguranța prezentată în cadrul studiului clinic CC-5013-MM-020 efectuată în cadrul monitorizării regulate a siguranței a indicat că frecvența generală de apariție a reacțiilor adverse grave și a reacțiilor adverse de grad 5 este mai mare la pacienții mai vârstnici (> 75 de ani) comparativ cu pacienții cu vârsta ≤ 75 de ani (56,5% față de 46,5%, respectiv, 10,3% față de 5,3%).

Între grupele de vârstă (≤ 75 de ani și > 75 de ani) nu s-au observat diferențe clinic semnificative sau tendințe neașteptate în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse grave specifice și nici diferențe notabile privind cauzele primare de deces. În general, schema de administrare a dozelor de MPT ajustată în funcție de vârstă a fost bine tolerată la grupa de vârstă > 75 de ani.

În cadrul studiului CC-5013-MM-020, doza de inițiere a tratamentului pentru melfalan s-a situat între 0,1 și 0,2 mg/kg pe zi, în funcție de rezerva de măduvă osoasă, cu o reducere suplimentară de 50% a dozei în caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei: < 50 ml/minut) sau insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei: < 30 ml/minut) care trebuie avută în vedere la tratamentul pacienților cu vârsta > 75 de ani.

#### 2.2. Talidomida-medicament orfan

În momentul desemnării medicamentului Talidomidum ca *orfan*, această patologie afecta aproximativ 1,2 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 45 000 de persoane, fiind sub pragul de 5 la 10 000 persoane [7].

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

- chimioterapia în asociere cu corticosteroizi,
- radioterapia pentru tratarea durerii și a fragilității osoase,
- interferon alfa (uneori în combinația cu chimioterapia)

Talidomida este un medicament care prezintă un beneficiu potențial semnificativ în terapia mielomului multiplu prin oprirea creșterii mielomului împiedicând dezvoltarea de noi vase sanguine (necesare pentru extinderea tumorii) și reducerea rezervei de oxigen și nutrienți necesari celulei neoplazice.

Statutul de orfan a fost acordat deoarece sunt îndeplinite următoarele 3 criterii:

- ♦ se administrează într-o patologie considerată gravă;
- ♦ există și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie;
- ♦ boala este rară (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) iar tratamentul necesită investiții destul de mari.

Eficacitatea talidomidei în asociere cu melfalan și prednison (MPT) a fost demonstrată într-un studiu de fază III, randomizat, deschis, cu brațe paralele, multicentric (IFM 99-06), în care s-a urmărit supraviețuirea globală pentru pacienții ≥ 65 ani diagnosticați cu mielom multiplu netratat, sau neeligibili pentru chimioterapie cu doze mari, comparativ cu dubla terapie cu melfalan și prednison (MP) în monoterapie. Creșterea cu 18 luni a valorii mediane a supraviețuirii și rata de hazard a reducerii riscului de deces HR=0,59 (p < 0,001) în cazul MPT versus MP este considerat cel mai important beneficiu clinic.





## 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

Reacțiile adverse care pot apărea sunt: neutropenie, leucopenie, constipație, somnolență, parestezii, neuropatie periferică, anemie, limfopenie, trombocitopenie, amețeală, disestezie, tremor și edem periferic.

Alte reacții adverse severe: tromboza venoasă profundă și embolie pulmonară, neuropatie periferică, reacții cutanate severe, inclusiv sindromul Stevens Johnson și necroză epidermică toxică, sincopă, bradicardie și amețeală pot fi manageriate conform informațiilor prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului.

Talidomida este un agent teratogen uman puternic, care induce cu o frecvență mare malformații congenitale severe care afectează viața de aceea acest medicament este contraindicat în timpul sarcinii și pentru femeile aflate la vârsta fertilă dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile din planul de gestionare a riscurilor.

În concluzia raportului Comitetul pentru Medicamente Orfane a decis că raportul beneficiu/risc este favorabil și talidomida în asociere cu melfalan și prednison poate fi administrată ca tratament de primă linie la pacienții care prezintă mielom multiplu netratat cu vârste  $\geq 65$  ani sau ineligibili pentru doze mari de chimioterapie.

### 3. RECOMANDĂRILE GIDURILOR 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 [8], descrie mielomul multiplu ca o patologie care reprezintă 1% din totalitatea cancerelor și aproximativ 10% dintre toate afecțiunile hematologice maligne. În Europa, incidența sa este de 4,5-6/100 000/an iar vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului variază între 65 și 70 de ani. Rata mortalității este 4,1/100 000/an.

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

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

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

Ghidul NICE (NG 35) publicat în februarie 2016 care cuprinde prevederi referitoare la diagnosticul și tratamentul mielomului recomandă [9]:





## 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

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

În situația unei recidive a mielomului:

- 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 recidivelor se recomandă în al doilea rând transplantul autolog de celule stem dacă se consideră potrivit iar pacienții:
  - au finalizat terapia de reinducție fără progresia bolii și
  - au prezentat un răspuns cu o durată de peste 24 de luni după primul transplant autolog de celule stem.
- al doilea transplant autolog de celule stem se recomandă pentru pacienții care prezintă mielom recidivant, sunt potriviți și:
  - ♦ au finalizat terapia de reinducție fără progresia bolii și
  - ♦ au prezentat un răspuns cu o durată de 12-24 de luni după primul transplant autolog de celule stem

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

În Manualul de Medicină Internă publicat sub redacția Harrison aproximativ 10% dintre pacienții cu mielom prezintă o progresie a bolii foarte lentă de-a lungul anilor. Acești pacienți necesită terapie



## 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

antitumorală atunci când proteinele sanguine depășesc 50 g/l (5 g/dl) sau când apar leziuni osoase progresive [3].

Opțiunile terapeutice sunt:

1. chimioterapie sistemică pentru controlul progresiei mielomului
  - ◆ tratament standard - cure intermitente cu un agent alchilant – L-fenilalanin-iperită (L-PAM, melfalan), ciclofosamidă sau clorambucil – și prednison, administrate 4-7 zile, la fiecare 4-6 săptămâni,
    - melfalanul este cel mai utilizat dar, deși eficiența antitumorală este asemănătoare, se preferă ciclofosfamida ca agent alchilant, pentru că este mai puțin toxic asupra celulei stem medulare și determină mai rar decât ceilalți agenți alchilanți sindroame mielodisplazice acute,
    - tratamentul secvențial cu regimuri de chimioterapie combinată, urmat de două cure cu doze mari de melfalan, fiecare din ele fiind susținută cu transplant de celule stem din sângele periferic, a condus la răspunsuri complete la 50% din pacienți, într-un an de la diagnostic
2. tratament simptomatic suportiv prin care se urmărește prevenirea morbidității datorată complicațiilor bolii

Răspunsurile complete la tratamentul standard sunt rare (<10%). Transplanturile allogenice pot să producă rate înalte de răspuns dar mortalitatea prin această metodă de tratament poate atinge 40%. În general se administrează cure la fiecare de 4-6 săptămâni, timp de 1-2 ani. S-a constatat că oprirea tratamentului este urmată de recăderi, de obicei, în mai puțin de 1 an, iar reluarea tratamentului determină apariția unui răspuns secundar la terapie la aproape 80% dintre pacienți.

**Terapia de menținere** ( $\alpha$ -interferon) poate prelungi durata răspunsului dar acest tratament este considerat toxic și nu prelungeste supraviețuirea.

**Monoterapia cu steroizi în doze înalte** în pulsuri (200 mg prednison la 2 zile sau 1 g/m<sup>2</sup>/zi metilprednisolon timp de 5 zile) sau combinația VAD (vincristină 0,4 mg/zi perfuzie continuă timp de 4 zile; doxorubicină 9 mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie continuă 4 zile; dexametazonă, 40 mg/zi, 4 zile/săptămână, timp de 3 săptămâni) pot oferi o atenuare a bolii la pacienții rezistenți la terapia primară.

**Terapia suportivă** urmărește evitarea complicațiilor anticipate ale bolii este considerată la fel de importantă ca și tratamentul antitumoral primar:

- hipercalcemia răspunde în general bine la corticosteroizi, hidratare și natriureză,
- calcitonina susține efectul inhibitor al steroizilor asupra resorbției osoase,
- bifosfonații (de exemplu, pamidronat 90 mg o dată pe lună) reduce resorbția osoasă a osteoclastelor și menține indicele de performanță și calitatea vieții,
- tratamentul cu fluoruri, calciu și vitamina D cu sau fără androgeni urmărește întărirea scheletului,
- alopurinolul administrat în timpul chimioterapiei este un tratament eficient în prevenirea alterării itrogene a funcției renale prin evitarea nefropatiei urice și asigurarea unui aport crescut de lichide care favorizează excreția lanțurilor ușoare și a calciului,



## 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

- plasmafereza este de 10 ori mai eficientă decât dializa peritoneală și este considerată tratamentul de elecție pentru sindroamele de hipervâscozitate,
- gamaglobulinele administrate intravenos ar putea preveni infecții serioase,
- mielografia de urgență și radioterapia ameliorează simptomele neurologice de la nivelul membrelor inferioare, durerile intense de spate sau controlul vezicii și intestinului,
- analgezicele chimioterapie și iradierea locală sunt utile în leziuni osoase,
- terapia clasică (fier, folat, cobalamină) este utilă în anemia cronică.

Ghidul clinic al Rețelei Naționale de Oncologie din Statele Unite ale Americii (NCCN) recomandă [10]:

- limitarea expunerii la agenți mielotoxici (inclusiv agenți alchilanți și nitrozouree) pentru a evita compromiterea rezervei de celule stem la candidații pentru transplant;
- scheme de terapie primară de inducție pentru pacienții candidați la transplant:
  - bortezomibum/dexametasonum (categoria 1),
  - bortezomibum/ciclofosfamidum/dexametasonum,
  - bortezomibum/doxorubicinum/dexametasonum (categoria 1),
  - bortezomibum/lenalidomidum/dexametasonum (categoria 2B) – se recomandă recoltarea celulelor stem sanguine periferice anterior expunerii la lenalidomida;
  - bortezomibum/**talidomidum**/dexametasonum (categoria 1),
  - dexametasonum (categoria 2B),
  - lenalidomidum/dexametasonum (categoria 1),
  - doxorubicina liposomală/vincristină/dexametasonum (categoria 2B),
  - **talidomidum**/dexametasonum (categoria 2B),
- managementul terapiei primare de inducție dacă nu există candidați pentru transplant cu:
  - bortezomibum/dexametasonum,
  - dexametasonum (categoria 2B),
  - lenalidomidum/ doze mici de dexametasonum (categoria 1),
  - doxorubicina liposomală/vincristină/dexametasonum (categoria 2B),
  - melphalanum/prednisonum,
  - melphalanum/prednisonum/bortezomibum (categoria 1),
  - melphalanum/prednisonum/**talidomidum** (categoria 1),
  - melphalanum/prednisonum/lenalidomidum (categoria 1),
  - **talidomidum**/dexametasonum (Categoria 2B),
  - vincristinum/doxorubicinum/dexametasonum (Categoria 2B),
- terapie de menținere: - interferonum (categoria 2B),
  - lenalidomidum (ca terapie de menținere a fost evaluată în 3 studii clinice randomizate, independente. Rezultatele au demonstrat îmbunătățirea



## 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

perioadei de timp până la progresia bolii. Deoarece datele obținute nu au fost considerate suficiente pentru evaluarea siguranței și a eficacității, evaluatorii i-au atribuit categoria 2A),

- steroizi (Categorie 2B),
- **talidomidum** (categoria 1) ± prednisonum (categoria 2B),

▪ terapia de salvare:

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

▪ tratament adjuvant pentru:

- patologii osoase: bifosfonați, terapie de iradiere și consultație ortopedică,
- hipercalcemie: hidratare/furosemid, bifosfonați, steroizi și/sau calcitoninum,
- hipervâscozitate: plasmafereză pentru hipervâscozitatea simptomatică,
- anemie: eritropoetinum,
- infecții: terapie intravenoasă cu imunoglobuline, pneumovax și vaccin antigripal; doze crescute de dexametazonă poate determina creșterea sensibilității la virusul herpetic și la micoze; pacienții tratați cu bortezomibum trebuie să urmeze tratament profilactic pentru zona zoster,

- disfuncție renală: menținerea hidratării pentru a se evita insuficiența renală, evitarea utilizării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, a soluțiilor de contrast iv, plasmafereză (categorie 2 B); nu prezintă contraindicații pentru transplant, monitorizarea disfuncției renale determinată de utilizarea cronică a bifosfonaților,





## 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

- coagulare/tromboză: profilaxia cu anticoagulante recomandată la pacienții care au primit terapie cu **talidomidum** sau lenalidomidum în asociere cu dexametasonum.

#### 4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Cipru, Franța (a fost depus un extras din Jurnalul Oficial al Republicii Franceze publicat în anul 2013), Germania, Grecia, Italia, Suedia, Danemarca, Finlanda, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Scoția, Slovenia.

#### 5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>

#### 6. CONCLUZIE

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

#### 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Talidomidum administrat în asociere cu melfalan și prednison, ca tratament de primă linie la pacienții diagnosticați cu mielom multiplu netratat, cu vârsta  $\geq 65$  de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari

#### 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. CE – *Commission Decision of relating to the designation of medicinal product "Thalidomide"*, Brussels C(2001);
2. CE- *Decizia Comisiei din 28.11.2008 privind transferul desemnării „Thalidomidei” ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului și al Consiliului*, Bruxelles, 28.11.2008 C(2008)7793;



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. Tinsley R. Harrison, *Principles of Internal Medicine*, ed. a 19-a, publicat online, vol 1, IV-27, p.822 (1591);
4. Bird et al., *Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011*, Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 154, 32–75;
5. 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>;
6. Comunicat EMA, ANMDM, Celgene, *Reducerea dozei de Talidomidă la începerea tratamentului pentru pacienții cu vârsta de peste 75 ani, în cazul administrării în asociere cu melfalan*, noiembrie 2015, accesat în aprilie 2016;
7. EMA/COMP/263/2004, *Public summary of opinion on orphan designation. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma*, 17th June 2011;
8. Moreau P. et al., *Multiple Myeloma:ESMO Clinical Practice Guidelines*, Ann.Oncol. 2013; 24 (suppl.6):vi133-vi137,  
<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>, accesat în aprilie 2016;
9. NICE guideline, *Myeloma: diagnosis and management*, 10<sup>th</sup> February 2016,  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821>,  
accesat în aprilie 2016;
10. NCCN Guidelines *Multiple myeloma*, 2015, <https://www.nccn.org/patients/guidelines/myeloma/index.html#44>, accesat în aprilie 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

