



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	21.06.2018
Număr dosar	4756

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Panobinostatium

1.2.1. DC: Farydak 10 mg capsule

1.2.2. DC: Farydak 15 mg capsule

1.2.3. DC: Farydak 20 mg capsule

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: orfană

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

Preț – conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru cele 3 concentrații: 10, 15, 20 mg	20,590.48 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3,431.74 lei

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

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie	Durata medie a tratamentului conform RCP					
Farydak administrat în combinație cu bortezumib 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 bortezumib și o substanță imunomodulatoare	10 mg	20 mg	15 mg	Durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni)					
	 Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezumib și dexametazonă (ciclurile 1- 8) 								
	Ciclurile 1- 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele			Săptămâna 2 Zilele		Săptămâna 3		
	Farydak	1	3		5	8	10	12	Perioadă de pauză
Bortezumib	1		4		8		11	Perioadă de pauză	
Dexametazonă	1	2	4	5	8	9	11	12	Perioadă de pauză
 Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezumib și dexametazonă (ciclurile 9- 16) 									
Ciclurile 9- 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele		Săptămâna 2 Zilele		Săptămâna 3				
Farydak	1	3	5	8	10	12	Perioadă de pauză		
Bortezumib	1			8			Perioadă de pauză		
Dexametazonă	1	2		8	9		Perioadă de pauză		

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.

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 bortezomib 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.

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.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND 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 (WBLD-CT, whole-body low-dose CT) reprezintă noul standard în diagnosticul afectării litice.
- Hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară, nivelul seric al creatininei, clearance-ul creatininei și calciul seric.
- Dovada leziunilor de organ țintă (așa-numitele criterii CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase) despre care se consideră că sunt asociate cu boala plasmocitară subiacentă
- Orice biomarkeri de malignitate:



Criteriile de diagnostic pentru afecțiunile plasmocitare:

Afecțiunea plasmocitară	Definiție
Mielom multiplu latent	Trebuie îndeplinite ambele criterii: <ul style="list-style-type: none">• 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: <ul style="list-style-type: none">• Dovada unei leziuni de organ țintă care poate fi atribuită afecțiunii proliferative plasmocitare subiacente, specific:<ul style="list-style-type: none">- 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: CICr <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:<ul style="list-style-type: none">- $\geq 60\%$ 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; CICr, clearanș-ul creatininei; CT, tomografie computerizată; proteina M, proteina monoclonală; RMN, rezonanță magnetică nucleară; PET-CT, tomografie computerizată cu emisii de pozitroni.

Factorii de risc standard pentru MM și ISS revizuită:

Factorul de prognostic	Criterii
<u>Stadiul ISS</u>	
I	Nivelul seric al $\beta 2M < 3,5$ mg/L, nivelul seric al albuminei $\geq 3,5$ g/dl
II	Nu se încadrează în stadiul ISS I sau III
III	Nivelul seric al $\beta 2M \geq 5,5$ 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	<i>BMR negativă susținută</i> 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)
	<i>BMR negativă la deteminările în flux</i> 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
	<i>BMR negativă prin metode de secvențiere</i> 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
	<i>Teste imagistice + BMR negativă</i> 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 terapiei 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. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE ORFAN

Farydak a fost desemnat ca medicament orfan în data de 8 noiembrie 2012 (EU/3/12/1063) și a primit autorizație de introducere pe piață în 25 iunie 2015. În momentul desemnării DCI Panobinostatium 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)

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.

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.

Ghidul Societății Europene de Oncologie ([Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2017](#)) recomandă următoarele terapii pentru MM:



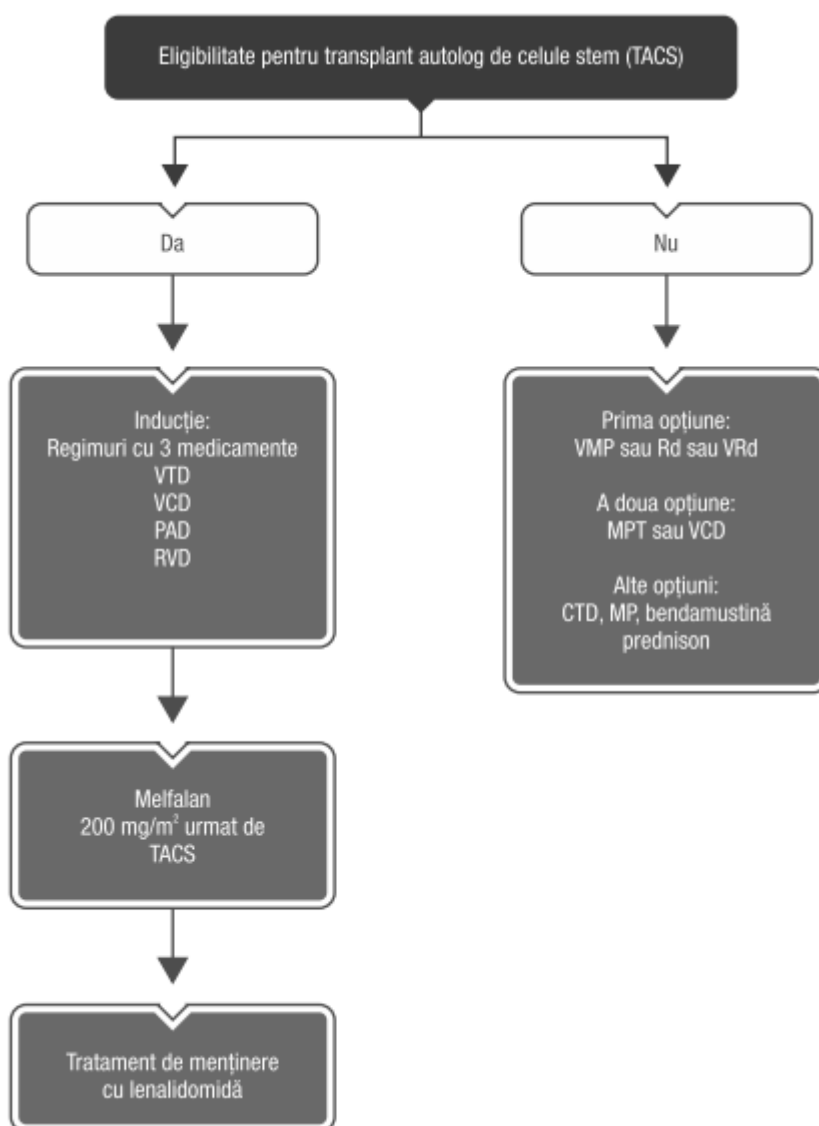
Principalele regimuri terapeutice in MM:

Regimul	Schema de administrare obișnuită
De linia întâi:	
Bortezomib/melfalan/prednison (VMP) [11]	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
Lenalidomidă/dexametazonă în doză mică (Rd) [12]	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
Melfalan/prednison/talidomidă (MPT) [13]	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
Bortezomib/ciclofosfamidă/dexametazonă (VCD) [14]	Ciclofosfamidă 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
Bortezomib/talidomidă/dexametazonă (VTD) [14]	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
Bortezomib/talidomidă/dexametazonă (VTD) [14]	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
Boala recidivată/refractară:	
Carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă (KRd) [24, 32]	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
Bortezomib/dexametazonă/panobinostat (VD-Pano) [31]	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)
Carfilzomib/dexametazonă (Kd) [33]	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
Lenalidomidă/dexametazonă/elotuzumab (Rd-Elo) [34]	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
Lenalidomidă/dexametazonă/ixazomib (IRd) [35]	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
Bortezomib/dexametazonă/daratumumab (VRd) [38]	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
Lenalidomidă/dexametazonă/daratumumab (DRd) [39]	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+)



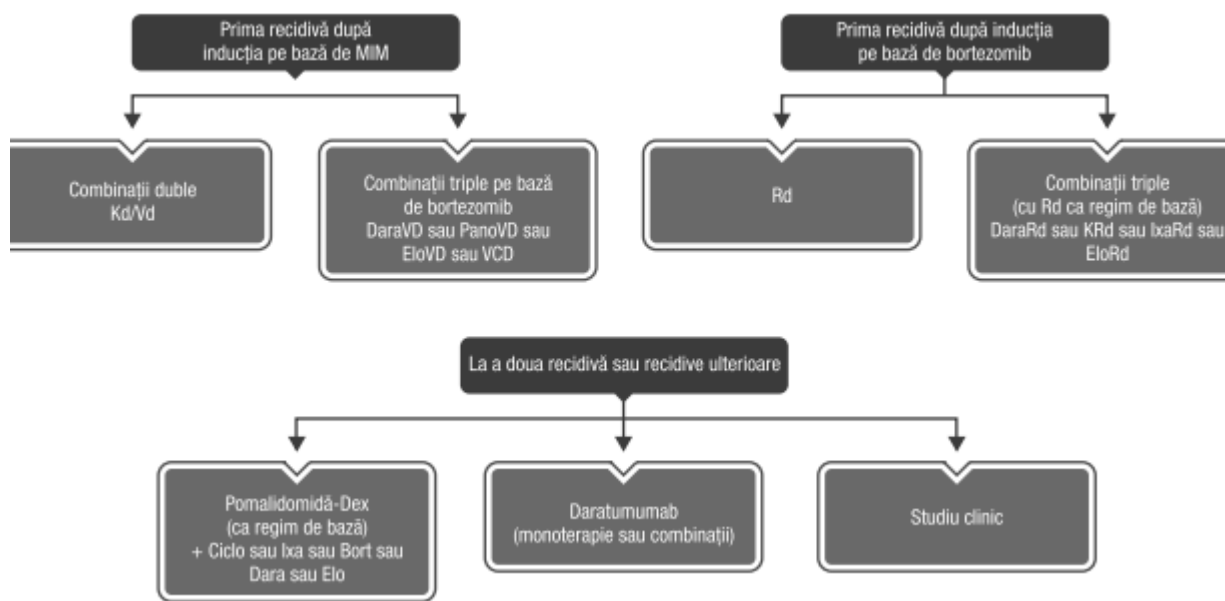
Tratamentul de linia întâi al mielomului multiplu simptomatic în afara studiilor clinice.

CTD, ciclofosamidă, 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, ciclofosamidă, dexametazonă; VMP, bortezomib, melfalan, prednison; VRd, lenalidomidă, dexametazonă în doză mică, bortezomib; VTD, bortezomib, talidomidă, dexametazonă.





Tratamentul bolii recidivate și refractare



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

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 imunomoduloare.

Ghidul NICE (NG 35) publicat în ianuarie 2016-Panobinostat în asociere cu bortezomib și dexametazonă este recomandat, în cadrul autorizării sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul mielomului multiplu, adică pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și / sau refractar care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare, inclusiv bortezomib și agent imunomodulator "atunci când compania furnizează panobinostat cu reducerea convenită



În schema de acces la pacient și 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
 - ♦ 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).

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 prezentat 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,
- lenalidomidă/dexametazonă,
- **panobinostat/bortezomib/dexametazonă,**
- **panobinostat/carfilzomib.**



4. 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)

NICE – Panobinostatul în asociere cu bortezomib și dexametazonă este recomandat, în cadrul autorizării sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul mielomului multiplu, adică pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și / sau refractar care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare, inclusiv bortezomib și agent imunomodulator .

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.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul panobinostatum este rambursat în procent 100% în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Olanda, Belgia, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Slovenia și Suedia.

6. 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) 9 DCI-uri: melphalanum, cyclophosphamidum, vincristinum, doxorubicinum, interferonum alfa 2b, bortezomibum, talidomidum și panobinostatum, carfilzomibum. 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 medicamentul panobinostatum a fost inclus în Listă fiind condiționat de încheierea contractului cost-volum.

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 panobinostatum în statele membre ale UE – 15 state membre ale UE	25
Total Punctaj	80



8. 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 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).

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic 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.

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.

DETM

Cristiana Suci Livadaros